

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

357

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Renée DUFAU

née le 15 Septembre 1907 - Paris

ÉTAT ACTUEL DES PROBLÈMES
RELATIFS A L'ORIGINE DES TUMEURS DU TESTICULE

LES TUMEURS DE LA GLANDE INTERSTITIELLE
ET LEUR REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE
AVEC 51 FIGURES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

Librairie E. LE FRANÇOIS
91, Bd Saint-Germain



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Renée DUFAU

née le 15 Septembre 1907 - Paris

ÉTAT ACTUEL DES PROBLÈMES

RELATIFS A L'ORIGINE DES TUMEURS DU TESTICULE

**LES TUMEURS DE LA GLANDE INTERSTITIELLE
ET LEUR REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE**

AVEC 51 FIGURES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

Librairie E. LE FRANÇOIS

91, Bd Saint-Germain

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FISSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	N...
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE ... Pathol. chirurgicale
 BARIÉTY ... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Path. médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET ... Bactériologie.
 BOULANGER. Chimie.
 BOULIN ... Pathologie médicale.
 BROUET ... Pathologie médicale.
 BULLIARD .. Histologie.
 CACHERA .. Pathologie médicale.
 CORDIER .. Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE .. Anatomie patholog.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) Physique.
 DESOILLE .. Médecine légale.
 DIGONNET . Obstétrique.
 DOGNON ... Physique.
 FEVRE Pathol. chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Path. Chirurg.
 GALLIARD .. Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie
 pathologique.
 DE GENNES . Pathologie médicale.

MM.

GIROUD ... Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN .. Oto-rhino-laryngolo.
 JOANNON .. Hygiène.
 LACOMME .. Obstétrique.
 LANTUÉJOUL Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG ... Pathologie médicale.
 LEMAIRE .. Pathologie expérim.
 LENÈGRE .. Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 MARCHAL .. Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX . Pathol. chirurgicale.
 MOLLARET . Pathologie médicale.
 MOUQUIN .. Pathologie médicale.
 PATEL Pathol. chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Path. chirurg.
 RENARD ... Ophtalmologie.
 RICHET ... Physiologie.
 SÉNÈQUE .. Pathol. chirurgicale.
 SICARD Pathol. chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU ... Obstétrique.
 TURPIN ... Pathologie médicale.
 WILMOTH .. Pathol. chirurgicale.

II. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ... Pathol. chirurgicale.
 BUSQUET ... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT .. Obstétrique.
 HEITZ-BOYER Pathol. chirurgic.

MM.

PIEDELIEVRE Médecine légale.
 LE LORIER . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 HUGUENIN . Anatomie patholog.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.		BASSET	
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ..	
CHEVALLIER ..		de GAUDART	
DONZELOT ...	Clinique médicale.	d'ALLAINES.	Clinique chirurgicale
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL ...		MOULONGUET.	
LAROCHE (G.)		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

Emile DUFAU,

*Lauréat de l'Académie de Médecine
et de la Société de Pharmacie de Paris,*

*Ancien Président de la Société de Pharmacie de Paris,
Membre de la Société de Thérapeutique et de la Commission du Codex.*

A ma Mère. — A ma Sœur.

Au Docteur Paul CAUSSE.

Au Docteur Maurice DUMONT.

MEIS ET AMICIS.

A Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE,

Professeur à l'Université de Paris

Membre de l'Académie de Médecine,

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Témoignage de respectueuse déférence.

A notre Maître de l'Institut Pasteur, Monsieur le Professeur PEYRON,

qui m'accueillit il y a deux ans dans son Laboratoire

et qui m'a constamment guidé dans mon travail.

Témoignage de profonde reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur Marcel LABBE (in mémoriam) ;

Monsieur le Professeur OMBRÉDANNE (Enfants-Malades) ;

Monsieur le Professeur VILLARET (Necker) ;

Monsieur le Professeur FIESSINGER (Necker) ;

Monsieur le Docteur Louis RAMOND (Laennec) ;

Monsieur le Professeur LARDENNOIS (in mémoriam) ;

Monsieur le Professeur MARION (Necker) ;

Monsieur le Professeur GUILLAIN (Salpêtrière) ;

Monsieur le Professeur LEMIERRE (Claude-Bernard) ;

Monsieur le Professeur VIGNES (Enfants-Assistés) ;

Monsieur le Professeur LEMAITRE (Lariboisière) ;

Monsieur le Docteur Léon TIXIER (Enfants-Malades) ;

Monsieur le Professeur MENEGAUX.

INTRODUCTION

Le sujet auquel est consacré notre thèse inaugurale nous a été suggéré par notre Maître le Professeur PEYRON ; il se rattache en effet aux recherches poursuivies depuis plusieurs années dans son laboratoire sur l'embryologie et la pathologie expérimentale et comparée des tumeurs du testicule. Elles ont déjà fait l'objet de nombreuses notes ou mémoires ainsi que de quatre monographies qui en marquent les phases successives ⁽¹⁾ : Celle de SALOMON (1938) particulièrement importante pour le sujet qui nous occupe, apporte un exposé complet sur l'histophysiologie normale de la glande interstitielle, sa pathologie générale et expérimentale et l'étude de ses tumeurs. Toutefois, SALOMON avait dû laisser de côté la reproduction expérimentale de ces dernières, car les documents que nous allons présenter n'avaient pas encore été obtenus à cette époque.

La nature, l'origine et la signification du tissu interstitiel ont donné lieu à de nombreuses discussions ; l'étude critique apportée par SALOMON, dans le Livre XI de sa thèse, aboutit à des conclusions nettement favorables à son action endocrine générale, et spécialement à son action morphogène dans le développement somatique et génital. Dans la Pathologie générale et comparée des tumeurs, l'interstitielle mâle représente un des tissus dont la cancérisation expérimentale aura été, sinon la plus difficile, du moins la plus tardivement obtenue.

Comme il arrive souvent, cette reproduction expérimentale d'une néoplasie de type très rare aura permis de préciser une série de faits nouveaux importants, non seulement pour l'étiologie des tumeurs, mais

(1) WAELKENS : monog. II. Les embryomes du testicule, étude critique, 1929, 140 p., 38 fig. (Le François, éditeur.)

JACQUART : monog. XXI Histogenèse et pathologie comparée de l'épithélioma séminifère, 1935, 265 p., 61 fig. (Le François, éditeur.)

WEILL : monog. XXII. Les tumeurs du testicule chez l'homme, embryologie et pathologie générales, 1936, 203 p., fig. (Le François, éditeur.)

SALOMON : monog. XXIV La glande interstitielle du testicule, son histophysiologie générale et ses tumeurs, chez les mammifères domestiques et chez l'homme, 30 p., 46 fig., 1938 (Le François, éditeur.)

pour certaines questions générales relatives à la régénération du tissu interstitiel et à ses relations trophiques ou synergiques avec le tissu séminifère.

D'autre part, en ce qui concerne l'endocrinologie générale, un des buts de notre travail est de montrer que les tumeurs de l'interstitielle constituent le type étalon des tumeurs hormoniques mâles ou virilisantes ; il est probable que les progrès réalisés dans leur étude physiopathologique se retrouveront immédiatement dans l'étude des diverses variétés de tumeurs virilisantes observées chez la femme.

L'ordre de ce travail sera le suivant :

Livre I. — Il résume sous une forme concise l'évolution de nos connaissances sur les tumeurs du testicule, et, en particulier, la série des recherches poursuivies à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de notre Maître, le Professeur PEYRON.

Nous avons groupé à la fin du livre une série d'erreurs relevées par PEYRON dans les observations ou les études générales sur la classification des tumeurs testiculaires. Elles encombrement la littérature et sont susceptibles d'induire en erreur les chirurgiens qui ne sont pas spécialisés dans l'histo-pathologie de ce groupe.

Livre II. — Il est consacré à l'ensemble des caractères histopathologiques et fonctionnels des tumeurs de la glande interstitielle et aux questions connexes. *Chapitre 1* : Groupe les observations des tumeurs interstitielles chez l'homme et chez les animaux. Il complète ainsi les indications données dans l'étude de SALOMON, à laquelle on pourra se reporter pour les détails et l'iconographie.

Le *Chapitre 2* est consacré à la description histopathologique de ces tumeurs, dont on envisage successivement les stades évolutifs et les caractères cytologiques.

Le *Chapitre 3* expose les déductions qu'on peut tirer de cette étude histopathologique pour établir la signification de la glande interstitielle et sa place dans la classification des tissus.

Le *Chapitre 4* envisage les cas de néoformations mixtes ou associées.

Le *Chapitre 5* met en évidence la nature endocrine de l'interstitielle dans ses tumeurs.

Le *Chapitre 6* étudie la question des surrénales accessoires ; le *Chapitre 7* la glande sympathicotrope ; leur étude, dès maintenant, et encore plus dans l'avenir, ne saurait être séparée de celle de l'interstitielle.

Livre III. — Il énumère les hyperplasies de l'interstitielle observées dans divers états pathologiques ou après expérimentation.

Livre IV. — Il est consacré à la reproduction expérimentale des tumeurs. Le *Chapitre 1* envisage l'action des rayons X et décrit un cas de tumeur qu'ils ont permis d'obtenir dans le testicule du rat.

Le *Chapitre 2* : Envisage l'action cancérigène des carbures, avec description d'un cas également obtenu chez le rat.

Le *Chapitre 3* étudie le cas remarquable de tumeur interstitielle maligne avec métastases chez un rat, et deux autres tumeurs en voie d'extension obtenues chez un second rat, de la même série, après injection de tissu autolysé de léprome humain.

Le Livre V. — Envisage l'endocrinologie comparée des tumeurs mâles ou virilisantes issues de l'interstitielle, du cortex surrénal, du thymus et de l'ovaire (arrhenoblastomes et lutéinomes).

Le Livre VI. — Résume les conclusions de notre étude.

Le Livre VII. — Donne la bibliographie classée par livres et chapitres.

Le numéro qui suit le nom des auteurs cités dans le texte correspond à l'index bibliographique.

LIVRE I

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL DE QUELQUES DONNEES ESSENTIELLES SUR LES DIVERSES VARIETES DES TUMEURS DU TESTICULE

Si l'on met à part l'individualisation exacte de l'épithélioma séminifère par un chirurgien Français, CHEVASSU (5), il faut reconnaître que les tumeurs testiculaires ont été pendant plus de cinquante ans, en particulier à l'étranger, l'objet d'investigations multiples et contradictoires qui n'apportèrent aucun résultat satisfaisant.

La confusion la plus extrême a continué de régner en particulier dans les études des anatomo-pathologistes et chirurgiens des Etats-Unis à la suite d'une erreur d'interprétation d'un savant américain, le professeur EWING (10), chef d'Ecole éminent, mais qui n'ayant pas utilisé les données de l'embryologie et de la pathologie comparée, a malheureusement confondu, comme on le verra, l'épithélioma séminifère et l'embryome. En raison de son autorité, parmi les pathologistes des Etats-Unis, cette conception inexacte a été généralement appliquée dans la classification. Consécutivement, la plupart des statistiques nord-américaines, des services de chirurgie et de radiologie relatives au pronostic, à la radiothérapie et à la survie dans chacun des types néoplastiques, se trouvent faussées, incompréhensibles ou inexactes et appellent une étude de revision.

Les divers problèmes relatifs à l'origine et à l'histogenèse viennent enfin d'être résolus ou éclairés grâce aux recherches méthodiques poursuivies depuis 23 ans à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire du Professeur PEYRON, en collaboration avec les pathologistes vétérinaires de l'Ecole d'Alfort, les professeurs PETIT, VERGE et DRIEUX. En nous aidant d'une série de figures communiquées par notre Maître, nous allons résumer, pour chaque variété, les principaux caractères histologiques, en indiquant succinctement les faits nouveaux ou précisions qui s'y rapportent.

I. Epithélioma séminifère. — Tumeur organoïde spéciale aux glandes génitales. Il se développe : *a)* dans le testicule aux dépens de tubes séminifères ayant subi ordinairement un processus d'involution souvent lié à la sénilité ; *b)* dans l'ovaire aux dépens des vestiges des

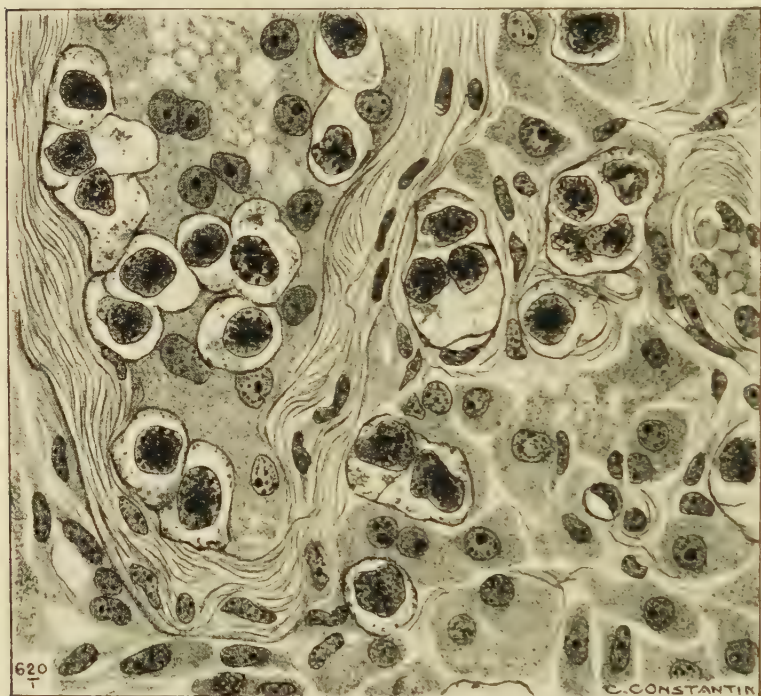


FIG. 1. — Embryome 13.538. — Vue prise à la périphérie, dans la zone du parenchyme testiculaire en contact avec la prolifération maligne et qui montre à la fois une hyperplasie interstitielle très marquée et des foyers pluricentriques d'épithélioma séminifère au début. Sur le côté gauche de la figure, on voit un tube séminifère aspermatogène dans lequel le syncytium sertolien et ses petits noyaux à fine membrane sont faciles à reconnaître (surtout en haut). Les éléments du séminome s'en distinguent par leur cytoplasme clair, leur membrane nette, leurs noyaux vésiculeux avec grosses masses de chromatine ; ils sont en cours d'individualisation à la périphérie du tube. Les éléments sertoliens n'offrent pas ici leur aspect normal de l'adulte. Il s'agit plutôt de l'état indifférencié commun aux deux lignées sertolienne et goniale et qui s'observe au cours de la reconstitution de la ligne souche. Les formes de transition entre ces petits noyaux et ceux du séminome font défaut dans ce tube, mais s'observent en d'autres points.

Les cellules du séminome se retrouvent dans la moitié droite de la figure, disséminées dans une nappe d'hyperplasie interstitielle ; les éléments de cette dernière, sont reconnaissables à l'architecture granuleuse et à l'acidophilie du cytoplasme. On pourrait envisager ici une métaplasie interstitielle des éléments du séminome, mais elle est difficile à établir.

(Tumeur développée chez un jeune soldat.)

cordons médullaires qui constituent la première poussée (potentiellement mâle) de l'épithélium germinatif. Dans l'espèce humaine, la morphologie de la tumeur est d'une remarquable uniformité : volumineux massifs ou masses diffuses d'éléments ovoïdes ou polyédriques à faciès sexuel avec limites cellulaires nettes et cytoplasme bourré de glycogène.

Les pathologistes et les chirurgiens (LANGHANS, COSTES, PILLIET et CHEVASSU), en avaient donné des descriptions plus ou moins exactes mais incomplètes. Les recherches de notre maître, M. PEYRON, portant actuellement sur plus de 500 tumeurs testiculaires de l'homme et des animaux expliquent les divergences ou erreurs d'interprétation des études antérieures ; elles tenaient à l'insuffisance des techniques cytologiques ordinairement utilisées par les pathologistes, et surtout au fait qu'ils n'avaient pas étudié les tumeurs animales. L'épithélioma séminifère (fig. 1 et 2) provient d'une lignée souche indifférenciée commune aux deux variétés fonctionnelles, goniale et sertolienne, du tissu séminifère.

Le caractère organoïde de la tumeur est établi par les faits suivants :

A) *Présence d'un cristalloïde* qui traduit l'élaboration persistante d'une eau-mère ou hormone mâle ; il fut découvert en 1922 par PEYRON (33), dans le séminome du chien et de l'homme et retrouvé avec VERGE, DRIEUX et SALOMON (44), dans les tumeurs du cheval et du taureau. Il s'observe de préférence aux stades de début et disparaît plus ou moins rapidement au fur et à mesure que la différenciation s'accroît. Les études fondamentales du professeur belge H. de WINIWARTER avaient établi que ce cristal présente des caractères différents dans les deux lignées goniale et sertolienne de l'adulte et peut ainsi servir à établir la filiation de leurs éléments. C'est en appliquant ces données à l'étude des tumeurs que PEYRON fut conduit à mettre en évidence le cristal, d'abord *dans les gonies-souches normales de la préspermatogenèse humaine*, puis dans le séminome et enfin dans les cordons sexuels de l'embryon de cheval.

B) *Développement constant et exclusif du séminome au niveau d'une gonade*, quel que soit d'ailleurs le sexe de cette dernière ou celui du sujet porteur (testicule normal ou ectopique, hermaphrodisme glandulaire ou ovotestis, free-martinisme des Bovidés, pseudo-hermaphrodisme, ovaire avec cordons médullaires vestigiaux ou de poussée tardive, même chez des femmes à physiologie génitale normale). La tumeur, toujours identique, peut ainsi apparaître dans les conditions anatomo-cliniques les plus diverses, sans entraîner une modification des caractères sexuels secondaires ; sa lignée-souche est en effet dépourvue d'action endocrine directe (en dehors, naturellement, des cas où s'observe la transformation des éléments néoplasiques en cellules interstitielles (étudiée plus loin chez le cheval et le chien).

C) Radiosensibilité très marquée, liée à la multiplication exclusive par cinèse, et correspondant à celle des gonies-souches normales.

D) Infiltration du tissu néoplasique par des éléments lymphoconjonctifs. *Son interprétation avait échappé aux pathologistes;* elle paraît résulter d'une action morphogène exercée par la lignée-souche sur le stroma et rappelant celle des cordons génitaux sur le mésenchyme de l'éminence sexuelle (en particulier dans le testicule embryonnaire ou foetal du cheval).

Chez les mammifères domestiques, le séminome offre un polymorphisme beaucoup plus accentué que chez l'homme et lié, d'une part à l'ectopie, de l'autre à la diversité des états hyperplasiques ou précancéreux suivant l'espèce envisagée. Néanmoins, la convergence morphologique traduisant l'identité biologique de la lignée souche y apparaît avec évidence lorsqu'on compare les tumeurs malignes et leurs métastases en les rapprochant de la greffe obtenue pour la première fois par PAINE et PEYRON (38), avec le séminome du lapin. D'autre part, le séminome n'est pas spécial aux mammifères; PEYRON a vérifié son existence chez les Amphibiens et chez les oiseaux. (Etudes récentes de CHAMPY sur le coq, *Bull. Ass. fr. du Cancer* 1939, tome 28, p. 503.)

Cette identité dans la morphologie et les tendances évolutives de la culture néoplasique permet d'éliminer définitivement les diverses

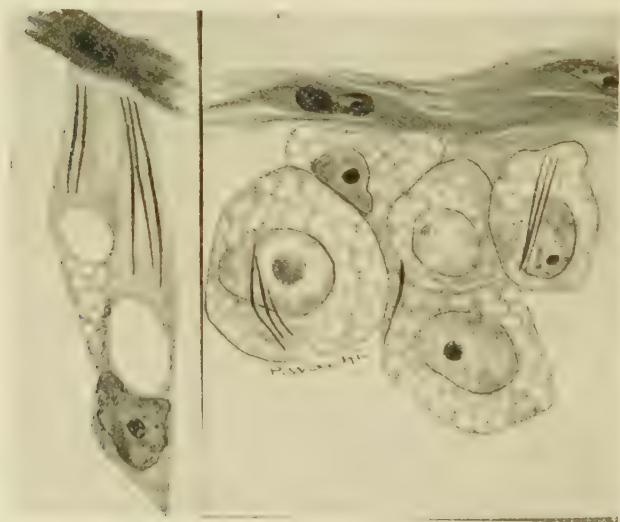


FIG. 2. — Epithélioma séminifère du testicule du chien. Eléments néoplasiques de la périphérie d'un massif montrant des cristalloïdes allongés de type sertolien.

hypothèses successivement envisagées pour son origine par les auteurs: néoformation d'éléments lymphatiques avec réticulum (lymphadénome de Malassez), ou des vaisseaux lymphatiques eux-mêmes (lymphendothéliome), sarcome alvéolaire du stroma conjonctif, prolifération du revêtement des voies excrétrices (tubes droits et réseau de Haller), embryome en voie de transformation maligne. On doit de même écarter les conclusions de PRUSZYNSKI (24 bis), reconnaissant dans le groupe du séminome quatre variétés distinctes: mésoblastique, spermatogonique, sertolienne, mixte. Celles-ci correspondent simplement aux aspects divers que montre la lignée souche au cours de sa reconstitution.

II. Les états précancéreux des tubes séminifères : la question de l'adénome. — L'adénome testiculaire, décrit par CHEVASSU et LECENE (5 bis) dans les testicules ectopiques, se présente sous forme de petits nodules constitués de tubes séminifères aspermatogènes, plus ou moins ramifiés, constitués exclusivement d'éléments sertoliens.

Pour CHEVASSU il s'agit « d'un véritable néoplasme en miniature caractérisé par la prolifération de tout un territoire de tissu testiculaire, rentrant par conséquent dans la classe des néoplasmes organoïdes ». En fait, CHEVASSU note lui-même que la dégénérescence maligne de cet adénome, ou supposé tel, n'a jamais été démontrée.

BRANCA et BASSETA contestent non pas la présence des nodules, mais le terme d'adénome employé par CHEVASSU. Ils soulignent avec raison qu'il s'agit d'un simple stade d'involution presque constant histologiquement dans les testicules ectopiques. Du reste, quelques années plus tard, les études ultérieures de pathologie comparée faites à l'Institut Pasteur par BORREL et MASSON en 1913, puis par PEYRON et CORSY (40) devaient mettre en évidence dans le testicule du cheval un processus de néoformation véritable représentant un adénome vrai issu d'un processus de régénération post-inflammatoire, nullement lié à l'ectopie et assez différent par conséquent de l'adénome humain. Ce processus se retrouve d'ailleurs chez le chien, en particulier chez les vieux animaux, mais la transformation maligne y est moins facile à observer que chez le cheval.

Tout récemment, DRIEUX et MENDOZA (47) ont fait, au laboratoire d'A. PEYRON, une étude générale sur les états précancéreux dans le testicule chez le taureau et le bélier. On y trouvera la description des stades successifs conduisant de la simple régression à l'adénome, et de ce dernier à l'épithélioma séminifère.

Il résulte de cet ensemble de faits que le cheval, le chien, le taureau, présentent des tumeurs bénignes auxquelles on peut appliquer le terme d'ailleurs discutable d'adénome et qui conduisent assez souvent au cancer.

Chez l'homme, la nature néoplasique vraie ou l'autonomie de ces lésions est ordinairement moins nette que chez les animaux; et leur

dégénérescence maligne n'a jamais été établie, ainsi que CHEVASSU lui-même le souligne. Il note, toutefois, dans une de ses observations de séminome ectopique, la présence, dans le testicule du côté opposé, descendu, de deux noyaux d'adénome.

Pierre NADAL (de Bordeaux), qui avait apporté huit de ces cas à la Société Anatomique (1913), considérait que certains pouvaient représenter le stade de début d'un épithélioma séminifère. Quoi qu'il en soit, depuis la première description donnée par CHEVASSU, le nombre des cas s'est augmenté, et à ceux du testicule sont venus s'ajouter ceux de l'ovaire, issus des cordons médullaires de la première poussée mâle.

GROUPE I. — Adénome du testicule ectopique, chez des individus masculins normaux : 3 cas de CHEVASSU, 2 de SUSSIG, 1 de KAUFMANN, 1 de IDE.

GROUPE 2. — Adénome du testicule chez des pseudo-hermaphrodites masculins : 2 cas de CHEVASSU, 1 de PICK et UNGER, 1 de WILL, 1 de GERBIS, 1 de SCHIROKOGOROFF, 1 de KRÜCKMANN.

GROUPE 3. — Adénome de l'ovaire chez des femmes ne présentant aucun signe de masculinisation (sauf l'arrêt de la menstruation) : 1 cas de PICK-LANDAU, 1 cas de SCHICKELE, 1 de POPOFF.

GROUPE 4. — Adénome de l'ovaire chez des femmes présentant des signes de masculinisation : 1 cas de NEUMANN, 1 de BERNER, 1 de WEYENETH et 1 de BLAIR-BELL. Nous renvoyons pour les indications bibliographiques au mémoire de KRUCKMANN (213, 1936).

III. Tumeurs de l'interstitielle. — Les démonstrations de PEYRON (46-49-50), (en collaboration avec BLANCHARD, POUMEAU-DE-LILLE et SALOMON), apportèrent les premières précisions sur leur cytogénie, leur rôle endocrine, et l'origine mésothéliale ou séminifère de l'interstitielle à la fois dans l'embryologie normale et dans certains séminomes du chien et du cheval. Les dispositions des tumeurs décrites et figurées plus loin montrent que leur distinction avec le séminome est généralement facile, même à un simple examen rapide; car les éléments néoplasiques de l'interstitielle gardent ordinairement une différenciation assez marquée, se traduisant par l'acidophilie, la structure granuleuse et vacuolaire de leur cytoplasme; d'ailleurs, leurs rapports avec les vaisseaux ou laes sanguins, sont également caractéristiques.

IV. Tumeurs des voies excrétrices. Epithéliomes purs de type wolfien. — Elles sont exceptionnelles et mêmes douteuses chez

l'homme. Des cas en ont été décrits par BALL chez le cheval, SAKAGUCHI et GIOJA (104) chez l'homme ; mais ils paraissent représenter plutôt des embryons dans lesquels les ébauches ectoblastiques offraient un aspect pseudo-wolfien. Cocu (51), dans le laboratoire de A. PEYRON, en a cependant observé chez le chat un cas intéressant de nature plutôt bénigne. La néoformation provenait du rete testis. Il existe d'ailleurs chez l'homme quelques cas d'adénomes kystiques bénins de même origine.

V. Tumeurs conjonctives.

A) SARCOMES DE TYPE FIBROBLASTIQUE : Contrairement aux descriptions anciennes, les sarcomes vrais sont très rares dans le testicule. C'est un des faits les mieux établis résultant de la revision de l'histopathologie des tumeurs aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Les soi-disant sarcomes de l'ancienne littérature représentaient, en réalité, suivant les cas, des embryomes, des myomes ou des séminomes.

B) LÉIOMYOMES ET RHABDOMYOMES : Ils sont plus nombreux que ne l'avaient cru les anciens auteurs. Ils ont des origines différentes. Il s'agit tantôt d'embryomes simplifiés ou dégénérés, tantôt de formations régionales ou locales telles que le crémaster (qui renferme des fibres lisses et striées) ou encore des vestiges du gubernaculum testis qui, pendant la période embryonnaire, contiendrait des éléments striés.

Pour l'histogenèse des rhabdomyomes, on peut se reporter aux études de PEYRON et MONTPELLIER (Assoc. Française du Cancer, Juillet 1929, Atlas du Cancer, fascicule 7).

C) LYMPHOSARCOMES : Beaucoup plus rares qu'on ne l'avait cru, car on comprenait autrefois dans ce groupe le séminome. Le chirurgien australien DEY (109), retient seulement comme authentiques quelques cas de lymphosarcome primitifs, les-uns unilatéraux, les autres bilatéraux, et, pour ces derniers, de sérieuses réserves s'imposent.

D) ENDOTHÉLIOMES et PÉRITHÉLIOMES provenant des vaisseaux : Groupe hétéroclite ne comprenant que des cas douteux. Le séminome, avait été considéré à tort comme un endothéliome par KROMPECHER et CAVAZZANI. Or, CHEVASSU, sur 128 cas et PEYRON sur 500 tumeurs humaines ou animales, n'ont pu observer aucun cas d'endothéliome sanguin ou lymphatique. GIOJA cite 3 cas observés chez des enfants, publiés comme périthéliomes, (NIZZI, enfant de 5 mois), (CONFORTI, enfant 4 ans) ou comme hémangio-endothéliome (Most, 2 ans), et qui représentent très probablement, selon PEYRON, une dégénérescence maligne d'embryome, du type choriome pur.

VI. Tumeurs de la séreuse vaginale. — L'étude d'ensemble de PEYRON, avec LIMOUSIN, PIOLLET et POUMEAU-DELILLE (48), a mis en évidence le faciès épithélial de ces tumeurs et leurs homologues avec celles des tumeurs papillifères du péritoine ovarien, qui résultent de leur commune origine mésothélio-coelomique.

Il faut souligner l'absence de cordons génitaux à faciès sexuel ; elle tient précisément au fait que la prolifération de la séreuse, même lorsqu'elle est issue du feuillet viscéral, provient d'un épithélium dont le potentiel germinatif fait défaut ou a disparu secondairement.

VII. Tumeurs à tissus multiples ou embryomes (fig. 2 bis à 10). — Les premières tumeurs étudiées par PEYRON, avec HARTMANN et MENETRIER (57-58-59), à l'Hôtel-Dieu (1918), furent le point de départ d'une série d'observations patientes et méthodiques portant simultanément sur l'embryologie comparée de la lignée germinale chez les vertébrés, et sur les ébauches précoces des embryomes. Elles devaient conduire dans chacun de ces deux domaines à des faits nouveaux d'une grande importance, qui furent d'ailleurs établis à des dates différentes :

a) En ce qui concerne la lignée germinale (72-73-85-87), les cellules génitales primordiales ou gonoblastes furent mises en évidence dans des espèces chez lesquelles elles n'avaient pas encore été découvertes, par

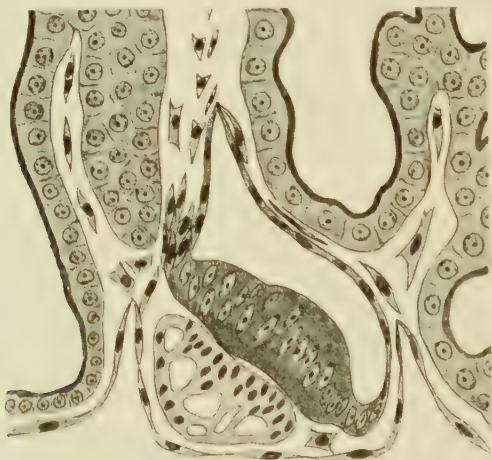


FIG. 2 bis. — Montre d'après SELENKA et HILL, la configuration générale d'un œuf de singe (*Nasalis larvatus*) ; en haut et sur les côtés vue schématique du trophoblaste, au milieu la vésicule amnio-ectoblastique reconnaissable à son plancher épaissi, montre un prolongement correspondant au canal amniotique. En bas la vésicule entoblastique d'aspect plus clair montre des petites cavités, dont la confluence n'est pas achevée. Elle est tapissée sur sa face ventrale par le mésoblaste coelomique. Les boutons découverts par PEYRON et très nombreux dans certains embryomes ont une morphologie identique.

exemple chez la vipère et chez le cheval; et dans d'autres où leur existence avait bien été signalée mais sans qu'on ait pu suivre leur évolution, par exemple chez le chat.

b) En ce qui concerne les tumeurs, c'est le placenta (60-61-70 bis-77-101) qui sert de fil d'Ariane pour retrouver les stades précoces de la morphogénie c'est-à-dire les œufs ou boutons embryonnaires analogues aux œufs utérins (fig. 3 et 4).



FIG. 3. — Montre la configuration générale de deux boutons embryonnaires provenant d'embryomes différents. En haut, un bouton de l'em-

bryome 11.013 ; la cavité amnio-ectoblastique désignée par deux croix présente un petit diverticule qui lui donne la forme d'un casque à pointe, et qui correspond au pédicule du canal amniotique. Au-dessous, la vésicule entoblastique désignée par une croix, offre le contraste habituel entre sa paroi dorsale épaissie, et sa paroi ventrale amincie, endothéliiforme en contact avec le coelome extra-embryonnaire. Entre les deux cavités, on reconnaît à son aspect dense foncé (côté droit de la figure), l'amas spécial, bien connu dans l'œuf des singes et considéré par HILL comme un foyer initial du mésoblaste extra-embryonnaire. Ce bouton typique de parthénogénèse polyembryonique offre ainsi par la topographie de ses deux vésicules et la présence de l'amas initial de HILL, une identité morphologique complète avec l'œuf normal des primates et de l'homme.

En bas, autre bouton embryonnaire provenant d'un embryome avec dégénérescence chorio-placentaire, extirpé par TUFFIER chez un sujet de 19 ans. Il se distingue par la forme plus étalée de la vésicule amnio-ectoblastique et la distinction plus avancée entre ses deux segments : plancher épaissi et voûte amniotique amincie ; celle-ci montre, d'autre part, deux amas syncytiaux de trophoblaste reconnaissables à leur coloration plus foncée.

L'existence des feuilletts primordiaux et leurs caractères distinctifs avaient été reconnus dès 1918 par PEYRON, mais il dut attendre jusqu'en 1935 pour identifier les œufs ; ses recherches furent facilitées par la célèbre tumeur 11.013, envoyée de Clermont-Ferrand à l'Institut Pasteur par le Professeur LIMOUSIN, qui avait reconnu sa physionomie spéciale ; ce seul cas d'embryome permit de comparer des milliers d'œufs ou boutons, et les coupes en série pratiquées sur tous ces fragments dépassent le nombre de 30.000.

Cette démonstration chez l'homme et les mammifères d'une polyembryonie parthénogénétique, a ainsi succédé aux deux mémorables découvertes de Jacques LOEB (parthénogénèse des amphibiens) et de Léo LOEB (parthénogénèse rudimentaire chez le cobaye) ; elle représente une des notions les plus importantes apportées depuis vingt ans, dans l'embryologie et la tératologie générales. *Elle ouvre en effet un chapitre nouveau de la biologie humaine et a même une portée beaucoup plus générale que les observations de Léo LOEB*, car les complexes parthénogénétiques décrits par ce dernier sont toujours isolés, rudimentaires ou abortifs. Au contraire, la polyembryonie des tumeurs du testicule représente d'une part une gestation avec son syndrome humoral ou endocrine complet, de l'autre une culture ininterrompue d'œuf ou de vésicules blastodermiques, qui peut se poursuivre pendant des mois et même des années, à la fois dans la tumeur primitive et ses métastases. Dans ses notes préliminaires de 1936 (66-67-68-69-70), notre Maître annonçait qu'il allait pouvoir ainsi apporter des précisions nouvelles sur de nombreux points d'embryologie humaine restés jusqu'ici obscurs ou discutés, par exemple le mode de creusement et d'extension de la cavité amniotique, l'origine du mésoblaste, celle de la vésicule ombilicale, les rapports de l'endoderme et de l'ébauche

chordale, l'origine et la topographie des gonoblastes primordiaux (74-85), celle des premières ébauches vasculaires primitives (angioblastes), etc...

Ces conclusions furent accueillies avec un scepticisme presque général par les embryologistes. Des chefs d'Ecoles tels que le professeur LÉVI (de Turin), le professeur DALCQ (de Bruxelles), déclarèrent dogmatiquement que la parthénogenèse des cellules génitales de la lignée mâle était impossible, pour diverses raisons théoriques, jusqu'au jour où les démonstrations d'A. PEYRON aux congrès de l'Association des Anatomistes, en particulier celle du congrès de Bâle (1939), réduisirent ses contradicteurs au silence. La comparaison des œufs ou boutons, de quelques cas favorables d'embryomes, avec les œufs humains de la 2^e et la 3^e semaine et ceux plus jeunes (7 à 12 jours) d'un chimpanzé et de plusieurs macaques étudiés au laboratoire d'embryologie de Baltimore, établit en effet sans le moindre



FIG. 3 bis. — Vue d'ensemble montrant dans l'embryome testiculaire 10.619 (LIMOUSIN et PEYRON) une image en miroir de gemellité monozygotique, correspondant à la division symétrique d'une vésicule amnio-ectoblastique. Les 2 vésicules filles sont en contact, leurs cavités endoblastiques respectives situées dans la concavité du plancher ont une paroi moins foncée, une forme moins régulière. Le contraste entre le plancher épaissi de la cavité amniotique et sa voûte endothéliforme est déjà très net. A la partie inférieure de la figure, on reconnaît une traînée de trophoblaste qui conduit à un amas syncytial reconnaissable (à gauche) ; d'autres amas de trophoblaste se reconnaissent au-dessus de la voûte amniotique. En comparant, grâce aux coupes sériées les diverses sections de ce blastocyste, on retrouve, en des points divers de sa périphérie, des amas trophoblastiques permettant de reconstituer la coque tropho-ecto-dermique initiale.

Les grandes cavités qu'on voit en haut et en bas sont des vaisseaux. Il est curieux de noter qu'il n'existe pas encore en embryologie humaine une image comparable, et à un stade aussi jeune, de jumeaux monozygotiques.



FIG. 4. — Embryome testiculaire à tissus multiples. Vue d'ensemble d'une zone germinative (d'après la même coupe) ; les boutons figurés sont tous compris dans le champ du microscope. Deux ont été légèrement déplacés, trois autres n'ont pu être figurés en raison de leur position excentrique. Le massif amnio-ectoblastique est en noir, le trophoblaste en gris foncé, la paroi endoblastique en gris clair, le mésoblaste juxta- ou intra-embryonnaire en pointillé gris, le mésoblaste primaire commun formant le fond du dessin est en gris clair, avec un pointillé plus espacé. On n'a pas représenté les amas cellulaires isolés (trophoblaste, angioblaste, etc.). La gemellité polyembryonique est mise en évidence, en dehors même de la comparaison des coupes successives, par la présence de plusieurs massifs amnio-ectoblastiques à la périphérie d'une même cavité endoblastique. Le fait s'observe pour les boutons 1-2, 3, 6, 10, 11-12 et 14.

Dans ces zones germinatives, la différenciation reste limitée et maintenue, pour l'ensemble des boutons, à un stade identique ou très voisin. Dans le cas figuré ci-contre, l'ensemble des caractères morphologiques, en particulier le volume réduit des deux vésicules ecto- et entoblastique, et l'absence ou le faible développement du chordo-mésoblaste, paraissent correspondre aux stades utérins de 8 à 11 jours, qui sont encore mal connus, la fixation de l'œuf dans la muqueuse n'étant généralement pas achevée avant la fin de la deuxième semaine. — (Fig. empruntée à PEYRON. — C.R. Acad. des Sciences, 1941, p. 249).

doute leur identité, qui avait pourtant été contestée a priori par des histologistes ou embryologistes qualifiés. Du reste, des biologistes français éminents furent parmi les partisans de la première heure ; il faut citer surtout les professeurs WINTREBERT et CAULLERY qui reconnurent immédiatement l'exactitude générale des faits découverts et leur grande portée pour les problèmes de la morphogénie et de la biologie générale des glandes génitales.

Parmi les pathologistes ce fut le professeur LAIGNEL-LAVASTINE (*Bull. Acad. Méd.* 1940, t. 123, p. 582) qui apporta la première observation confirmant la parthénogénèse.

Ainsi, depuis 1936, près de 35 notes ou mémoires d'A. PEYRON, accompagnés de figures démonstratives, ont établi l'existence d'œufs parthénogénétiques humains, montrant la série complète des processus fondamentaux de la blastogénie : certains étaient encore mal connus dans les œufs utérins, ou même n'y avaient pas encore été observés :

en effet, la fixation dans la muqueuse utérine ne s'achève qu'à la fin de la deuxième semaine, *de sorte que les stades antérieurs avaient complètement échappé à l'observation*. Parmi ces processus on peut citer en particulier ceux de la gastrulation (89), du canal neurentérique (95), du canal amniotique (90), la mise en place très précoce des gonoblastes dans la paroi de la vésicule entoblastique (74-85), la genèse de la voûte amniotique primitive aux dépens du placenta ou trophoblaste (101-103).

Ce dernier point offre un intérêt particulier parce qu'il a été établi de façon indépendante sur les œufs de macaques par le Professeur STREETER au laboratoire d'embryologie de Baltimore, et par PEYRON sur l'œuf parthénogénétique : le plancher amniotique est issu de l'ectoblaste du bouton alors que la voûte provient du trophoblaste ; leurs rapports respectifs (fig. 3 et 4) rappelant ceux d'une casserole et de son couvercle. Mais tandis que les auteurs américains disposaient seulement de quelques stades pour le macaque (entre le septième et le vingtième jour), et d'un stade de chimpanzé (10 jours 1/2) PEYRON a pu comparer dans certains embryomes un nombre considérable (plusieurs centaines) d'œufs ou boutons beaucoup plus jeunes que les deux œufs humains de 12 à 13 jours jusqu'ici connus, celui de MILLER et celui d'HERTWIG (1939).

Ces œufs se retrouvent parfois accumulés en certains points des tumeurs et arrêtés à des stades sensiblement identiques (groupes isogéniques (99).

L'analyse de la morphogénie est donc beaucoup plus facile et fructueuse que celle des œufs utérins. Le dernier point qui manquait pour compléter les homologues avec la gestation normale était la présence du tissu décidual (fig. 9). Elle vient récemment d'être mise en évidence sur près de 140 tumeurs (96-97). Elle est toujours associée à la présence du placenta et consécutive à son apparition. Ce fait permet de rectifier l'opinion classique qui l'attribuait (dans la gestation uté-



FIG. 4 bis. — Embryome testiculaire. Figure empruntée à LIMOUSIN et PEYRON. — Vue d'ensemble fortement schématisée destinée seulement à montrer l'architecture polyvésiculaire de la tumeur. L'assise ectoblastique est en noir, à sa périphérie les formations entomésoblastiques sont désignées en gris pointillé, la rétraction due à un fixateur brutal (formol, acétone) a déterminé en de nombreux points le décollement des feuillets blastodermiques. D'autre part leur dédifférenciation marquée a rendu souvent difficile leur identification. Celle-ci a pu être achevée par la comparaison avec d'autres cas. Les indications données par WEILL (fig. 35 à 37) de sa monographie sont de ce fait rectifiées. Les formations représentées dans cette figure en pointillé correspondent au mésoblaste primitif commun qui renferme par place des vaisseaux sanguins de type adulte, et des ébauches angioblastiques. Cette figure schématique doit être comparée avec la suivante qui montre en vue réelle les rapports d'une vésicule amniotoblastique avec les formations entomésoblastiques.

rine), à l'action de l'hormone lutéinique. Un autre processus d'ordre hormonal, lié comme le précédent à la sortie du placenta, est la réaction hyperplasique de la glande interstitielle observée par PEYRON dans un nombre considérable d'embryomes et qui était restée jusqu'ici méconnue, tout au moins dans sa fréquence et dans son interprétation.

D'autre part, une analogie importante (92) avec l'œuf de certains singes est représentée par l'apparition plus précoce et le volume plus considérable de la vésicule coelomique extra embryonnaire par opposition aux faibles dimensions et à l'apparition plus tardive de la vésicule entoblastique. L'embryologiste hollandais HUBRECHT dont les travaux sur l'embryologie des singes sont bien connus, avait souligné le premier cette particularité qui empêche l'entoblaste de venir, comme chez d'autre mammifères, s'étaler et s'appliquer à la face interne du sac trophoblastique. Ici encore la concordance de dispositions de l'œuf parthénogénétique humain avec celles le l'œuf simien est complète.

D'autre part, certains faits anatomo-cliniques restés jusqu'ici obscurs, ont trouvé leur explication. PEYRON et LIMOUSIN ont pu suivre la culture ou la multiplication des œufs ou boutons embryonnaires dans les embolies vasculaires à l'intérieur desquelles ils foisonnent (67-76). Cette migration, à l'intérieur des voies sanguines ou lymphatiques, a permis d'interpréter le développement des tissus multiples dans les métastases ganglionnaires, qui sont parfois plus volumineuses que la tumeur primitive. PEYRON a pu observer avec SABRAZÈS, dans un cas d'embryome malin avec placenta (enfant de 14 ans), la reconstitution des boutons dans les métastases ganglionnaires pré-vertébrales (94-102) ; ils engendrent parfois de curieuses vésicules de dimensions géantes. On a également pu interpréter par ce même mécanisme les cas d'embryomes testiculaires histologiquement bénins et qui éssaiment néanmoins d'innombrables métastases de nature trophoblastique (72).

Mais il y a plus encore : notre Maître a pu mettre en évidence (39-82) l'apparition secondaire au voisinage de l'embryome d'un séminome secondaire ou induit qui se développe aux dépens des tubes séminifères, consécutivement à une action excito-mitotique exercée sur ces derniers par certaines hormones primitives de l'œuf (substances inductrices ou organisatrices). Ce fait a permis de reconstituer l'erreur d'une série d'auteurs (RIBBERT, RONCALI, OBERNDORFER et surtout EWING, etc., qui avaient rattaché ce séminome aux ébauches génitales de l'embryome lui-même.

D'autre part, ces processus généraux du développement de l'embryome, et en particulier la présence des boutons, ont été retrouvés par PEYRON, POUMEAU-DELILLE et PATEL (81) dans les embryomes du testicule ectopique, et le cas confirmatif de LAIGNEL-LAVASTINE en est un exemple. Il est donc établi désormais que la lignée génitale pourtant si



FIG 4 *ter.* — Vue d'ensemble montrant au centre, une vésicule amnio-ectoblastique allongée, circonscrite à sa périphérie par une cavité endoblastique, plus ou moins cloisonnée par place.

L'assise entoblastique périphérique est constituée d'éléments endothéliformes ou cubo-cylindriques ; l'assise interne en contact avec l'ectoblaste est en certains points en connexion avec des éléments mésoblastiques. Il s'agit de formations vésiculaires polyembryoniques en cours de dédifférenciation ; elles proviennent de l'embryome 10.619. (LIMOUSIN et PEYRON.)



FIG. 5. — Embryome du testicule (empruntée à M. PEYRON. *C.R. Soc. de Biologie*. 3 février 1940, p. 203).

Vue d'ensemble d'une vésicule ectoblastique avec sa couronne de formations entoblastiques. Ces kystes à paroi papillifère plus ou moins régulière sont relativement communs dans les embryomes du testicule, alors que les boutons sous leur forme typique ne s'y observent que dans 1/10^e des cas. Le revêtement est constitué de deux assises d'épaisseur inégale, irrégulièrement stratifiées et juxtaposées; l'externe discontinue correspond suivant les points au mésoblaste ou à l'entoblaste, l'assise interne, fortement basophile à l'amnio-ectoblaste. Ces kystes correspondent ainsi à la vésicule polyembryonique de l'œuf du Tatou, dont ils se distinguent seulement par leur topographie irrégulière, le nombre plus considérable des vésicules entoblastiques et surtout la différenciation moins avancée et le caractère abortif de ces dernières. Ces vésicules, di ou tridermiques conduisent aux formations monodermiques dédifférenciées de la figure 6.

atrophiée dans les tubes séminifères de l'ectopie, garde non seulement le potentiel mâle (qui se traduit par le développement du séminome) mais également le potentiel femelle ou ovocytaire.

Consécutivement à ces notions nouvelles, la distinction d'origine des deux variété d'embryomes gémeillaires et parthénogénétique s'est trouvée nettement confirmée ; la première avait d'ailleurs été envisagée depuis très longtemps par les premiers auteurs qui s'occupèrent de



FIG. 6. — Figure inédite et schématisée, montrant les formations épithéliales d'apparence glanduliforme des embryomes testiculaires qui furent considérés comme des ébauches d'origine wolffienne jusqu'aux études de PEYRON. Il s'agit, en réalité, de la prolifération dédifférenciée des vésicules amnio-ectoblastiques. La configuration générale rappelle en effet, lorsqu'elle est régulière, celle des tumeurs ovariennes ou parovariennes issues des vestiges wolffiens épooophoriques. Mais, par places, la disposition devient celle d'un cystadénome papillifère. Ce stade évolutif diffère de celui de la figure 5 par la disparition des formations entoblastiques qui cessent de se reproduire à la périphérie de ces kystes à membrane fertile.

tératologie et elle leur avait paru évidente, aussi bien en ce qui concerne les tumeurs sacro-coccygiennes que les épignathes du nasopharynx, en raison de leurs liens évidents avec une montuosité double congénitale. Néanmoins cette notion aussi simple qu'exacte fut à tort contestée par divers auteurs : (par exemple, *BUDDE*, et *NICHOLSON* (121), qui s'efforcèrent d'établir que ces embryomes ne représentaient pas un individu distinct (frère ou jumeau monozygotique du porteur) et résultaient simplement d'une dysembryoplasie fœtale du porteur lui-même.

NICHOLSON (121) s'est attaché, dans près de 20 mémoires, échelonnés au cours des quinze dernières années, à soutenir cette théorie inexacte et même à l'appliquer aux embryomes du testicule et de l'ovaire dont il conteste l'origine parthénogénétique.

Deux constatations fondamentales, faites par *PEYRON* ont suffi pour démontrer que cette conception ne peut plus être conservée : Il a mis en évidence, dans un cas d'embryome coccygien, la présence des deux testi-



FIG. 6 bis. — Embryome 10 619. Cas de *LIMOUSIN* et de *PEYRON*. — Zone de transformation maligne ; les kystes à paroi pluristratifiée et bourgeonnante proviennent de la dédifférenciation des vésicules amnio-ectoblastiques primitives des boutons. Ce stade conduit souvent à une transformation trophoblastique localisée ou massive.

cules du jumeau parasite, et dans un autre, celle de l'hypophyse fœtale offrant un volume réduit mais une morphologie normale avec ses deux lobes et les vestiges du tractus pharyngo-hypophysaire. Ces deux faits suffisent à établir que l'embryome est bien un individu distinct, le jumeau



FIG. 7. — Empruntée à PEYRON et LIMOUSIN. *C.R. Soc. Biol.* Juillet 1938, p. 822. — Elle montre schématiquement, dans un embryome malin du testicule, deux modes de ramification de la vésicule amnio-ectoblastique conduisant à l'apparition des boutons secondaires ; le revêtement de la première est désigné par un double trait gris dans la zone non fertile et en noir au niveau des écussons ectoblastiques. Pour les seconds, on a figuré en noir le plancher et la voûte de la cavité amnio-ectoblastique et en gris foncé les formations entoblastiques et mésoblastiques, dont la distinction topographique eut été difficile à ce faible grossissement ; le mésoblaste ou mésenchyme extra-embryonnaire commun est en gris clair.

En I. — La cavité amnio-ectoblastique allongée (désignée par deux croix), montre à chaque extrémité les écussons ectoblastiques ; au pôle supérieur, on reconnaît à leur voisinage la vésicule entoblastique désignée par une croix, avec diverticule allantoïdien en gris foncé. Le segment moyen de la vésicule garde une mince paroi endothélioforme (amnio-ectoblaste au repos).

En II. — S'observe une autre disposition moins rare, la vésicule de forme irrégulière a déjà essaimé, suivant un axe, deux boutons devenus libres. Deux autres boutons, correspondant à un autre axe de division, sont en cours de séparation. Pour celui d'en haut, désigné par deux croix, la cavité amniotique secondaire est déjà reconstituée et séparée par clivage de la membrane fertile, pour celui d'en bas, l'aspect est celui d'une ébauche dentaire dans un kyste adamantin. La séparation est moins avancée, la voûte amniotique du bouton secondaire n'est pas encore apparue.

monozygotique du porteur, et qu'il est pourvu d'une région céphalique avec une axe embryonnaire médian en dépit de l'absence de la corde dorsale qui ne se retrouve jamais dans les embryomes (65-69-70-73-84-91-93).

En somme, les ébauches somatiques de type embryonnaire et fœtal peuvent offrir dans les deux groupes d'embryomes un aspect analogue ou même identique, mais il existe des différences fondamentales. Dans l'embryome testiculaire, on observe les stades précoces de la blastogénie, la polyembryonie, les ébauches annexielles de l'œuf (allantoïde, trophoblaste, etc...), et les phénomènes physiologiques consécutifs (syndrome gravidique, réaction III d'Ascheim-Zondek) alors que tous ces phénomènes font complètement défaut dans la variété gémellaire ; la différenciation et l'évolution de la lignée germinale sont moins avancées ; les boutons embryonnaires développent leurs gonoblastes, mais on n'a jamais constaté, du moins jusqu'ici, la formation d'une gonade ou d'un épithélium germinatif.

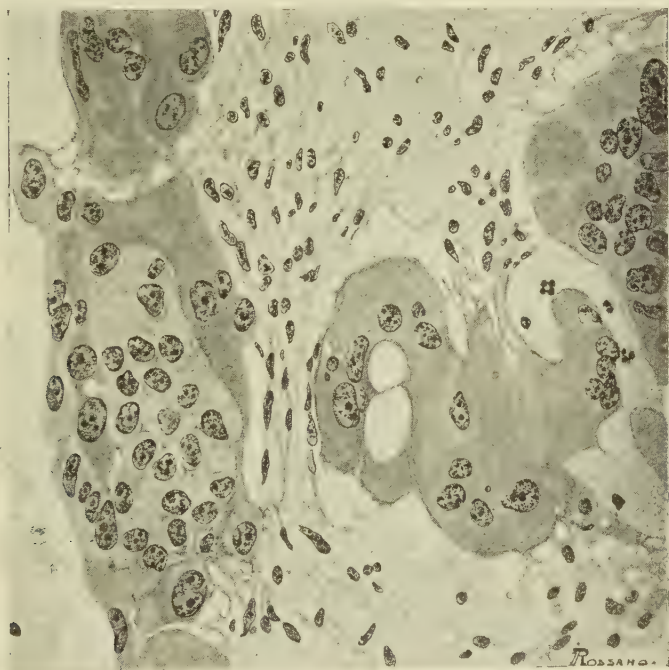


FIG. 7 bis. — Embryome testiculaire enfant 16 ans. Formations chorio-placentaires dans une zone d'extension de la tumeur.

On reconnaît le contraste habituel entre les cellules de Langhans et les syncytiums.

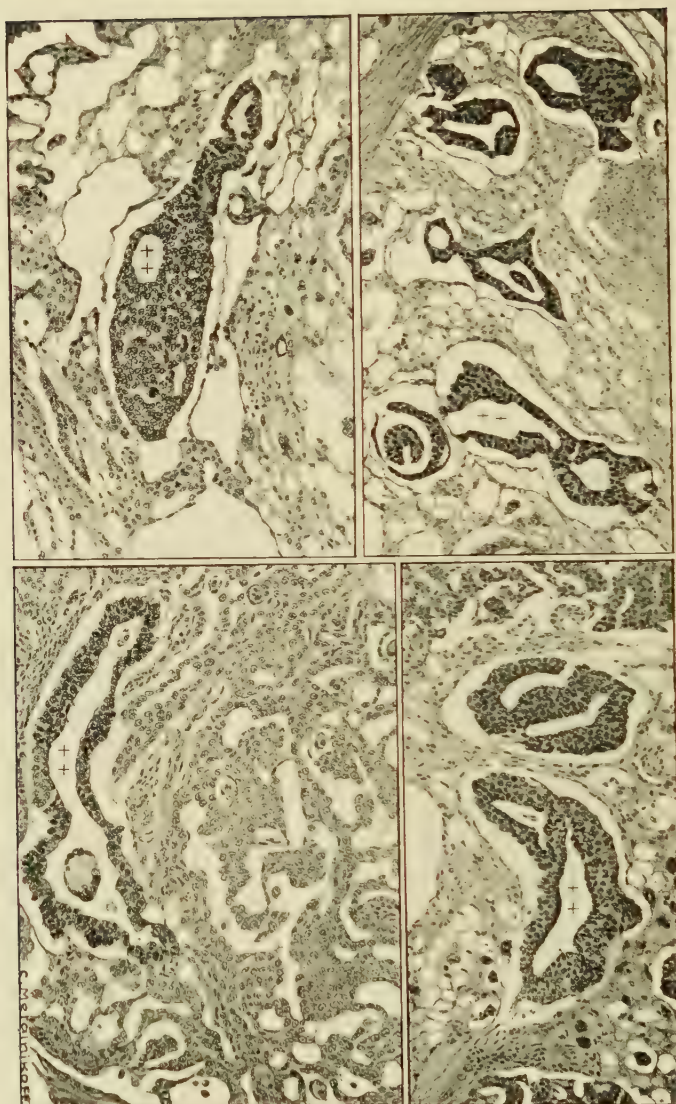


FIG. 8. — Métastase ganglionnaire prévertébrale d'un embryome du testicule chez un enfant de 14 ans. Les deux figures de l'étage supérieur correspondent à la tumeur primitive ; les vésicules amnio-ectoblastiques de forme irrégulière y montrent leurs cavités (l'une est désignée par deux croix) ; elles sont séparées par des zones d'aspect clair, formations ento ou mésoblastiques avec trophoblaste. Les deux figures de l'étage inférieur sont prises dans la métastase ganglionnaire et montrent des dispositions analogues. Toutefois, le trophoblaste offre des dispositions papillifères plus nettes (à gauche) et des syncytiums plus nombreux (à droite). Fig. empruntée à MM. SABRAZES et PEYRON (*C.R. Acad. des Sciences*, t. 211, p. 341).

Nous avons laissé de côté dans ce court résumé la question de la dégénérescence maligne des embryomes parthénogénétiques qui se trouve elle aussi éclairée par les recherches précédentes. Elle s'effectue le plus souvent aux dépens d'ébauches trophoblastiques offrant suivant les cas le type différencié (placantome), ou indifférencié (choriome pur) 57-58-59-60-61-71-101-103).

Ces deux variétés proviennent l'une et l'autre de l'ectoblaste primitif indifférencié et c'est pourquoi les massifs choriaux ou placentaires, en particulier dans les embolies sanguines, sont souvent mêlés à des bou-

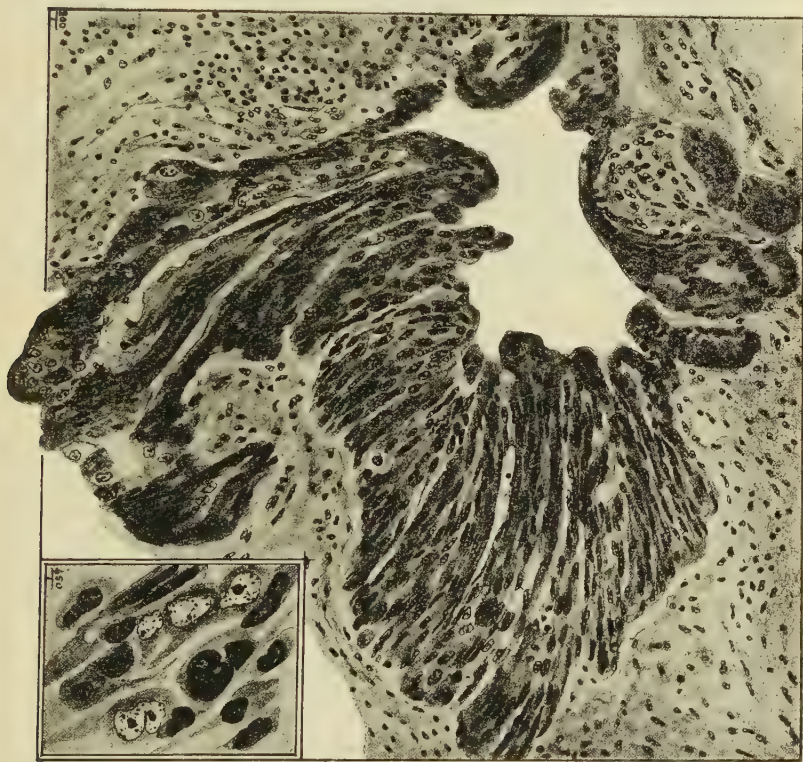


FIG. 8 bis. — Figure d'ensemble montrant dans un ganglion lymphatique envahi, la prolifération indifférenciée de l'ectoblaste (choriome pur). Il s'agit d'une cavité dont la paroi irrégulièrement épaissie pousse des bourgeons sur sa périphérie. En bas et à gauche, vue à un plus fort grossissement, montrant la déformation par pression réciproque des éléments néoplasiques, en voie de multiplication amitotique. Il s'agit du cas d'HARTMANN, MÉNÉTRIÉ et PEYRON (39), dans lequel fut mise en évidence la coexistence de l'épithélioma séminifère et de l'embryome de type choriome ; ce dernier terme exprime le caractère indifférencié de la prolifération trophoblastique. Il s'agit ici d'une poussée secondaire ou tertiaire du placenta, toujours maligne, qui s'effectue aux dépens des vésicules ectoblastiques consécutivement à leur dédifférenciation.

tons embryonnaires en voie de multiplication ou de dislocation. On constate d'une façon quasi expérimentale que la lignée-souche néoplasique n'a pas seulement le potentiel purement trophoblastique des placentomes utérins, mais possède également celui de l'œuf lui-même, puisqu'elle continue à engendrer indéfiniment les boutons embryonnaires caractéristiques. Ce fait avait complètement échappé au pathologiste autrichien SCHLAGENHAUFER qui observa le premier le placentome dans les embryomes mais ne put expliquer son origine.

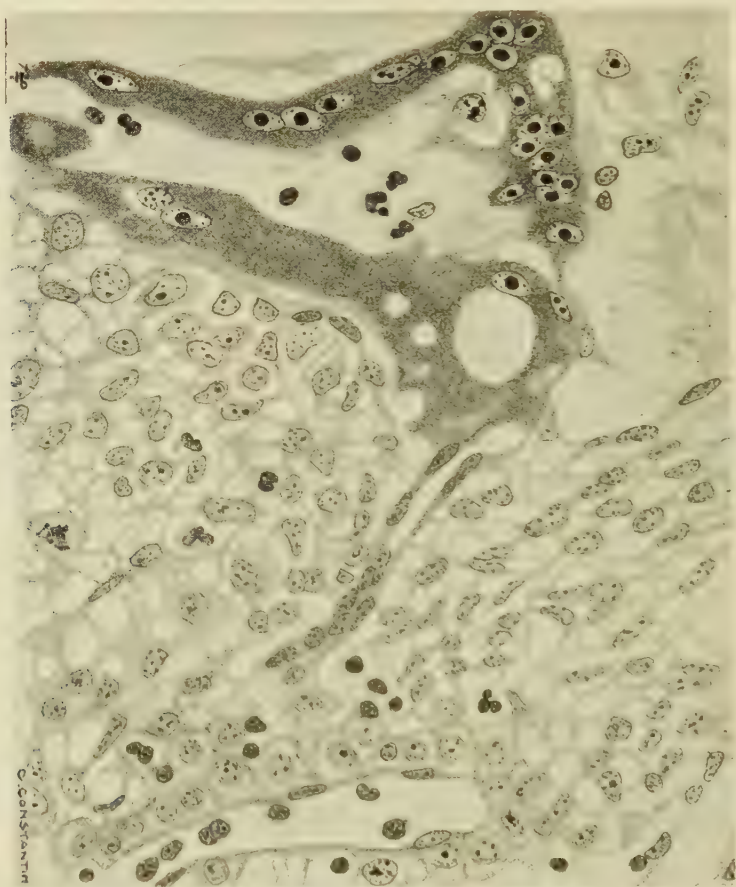


FIG. 9. — Cas de POUMEAU-DELILLE, figure empruntée à une note d'A. PEYRON. (*C.R. Acad. des Sciences*, décembre 1940). — Embryome testiculaire, réaction déciduale du stroma, au contact du placenta. On reconnaît en haut un plasmode trophoblastique criblé de vacuoles; en bas, un capillaire sanguin bordé de cellules déciduales caractéristiques, à cytoplasme clair et membrane cellulaire nette. Au milieu de la figure, stroma d'architecture syncytiale avec éléments en voie de transformation déciduale, l'un d'eux est en mitose. D'autre part, on observe ordinairement dans les embryomes testiculaires la genèse du tissu décidual au niveau du feuillet viscéral de la séreuse vaginale.

Dans cette morphogénie des tumeurs à tissus multiples, ce n'est pas seulement le processus de parthénogenèse qui était resté méconnu, mais encore celui de la polyembryonie. Cette dernière est comparable par sa précocité à celle des Hyménoptères, bien connue en embryologie comparée, depuis les études fondamentales d'un éminent biologiste français, le Professeur MARCHAL ; mais elle est en réalité beaucoup plus accentuée, car elle se traduit par des générations successives de boutons ou blasto-



FIG. 10. — Communiquée par PEYRON et POUMEAU-DELILLE. — Embryome testiculaire malin. Vue d'ensemble d'un bouton embryonnaire dans lequel le bourgeonnement polyembryonique s'accompagne (ce qui est rare) d'une transformation trophoblastique diffuse de l'amnio-ectoblaste. On reconnaît les deux massifs amnio-ectoblastiques (en bas et en haut), montrant à leur périphérie les cavités entoblastiques désignées par une croix, et dont le revêtement est refoulée en particulier en bas et à droite par la prolifération de l'ectoblaste à laquelle il ne participe pas. Dans la vésicule, en haut la lumière persiste encore, la transformation maligne de l'ectoblaste étant moins avancée que dans le volumineux massif de la partie inférieure qui revêt déjà l'aspect du syncytio-trophoblaste.

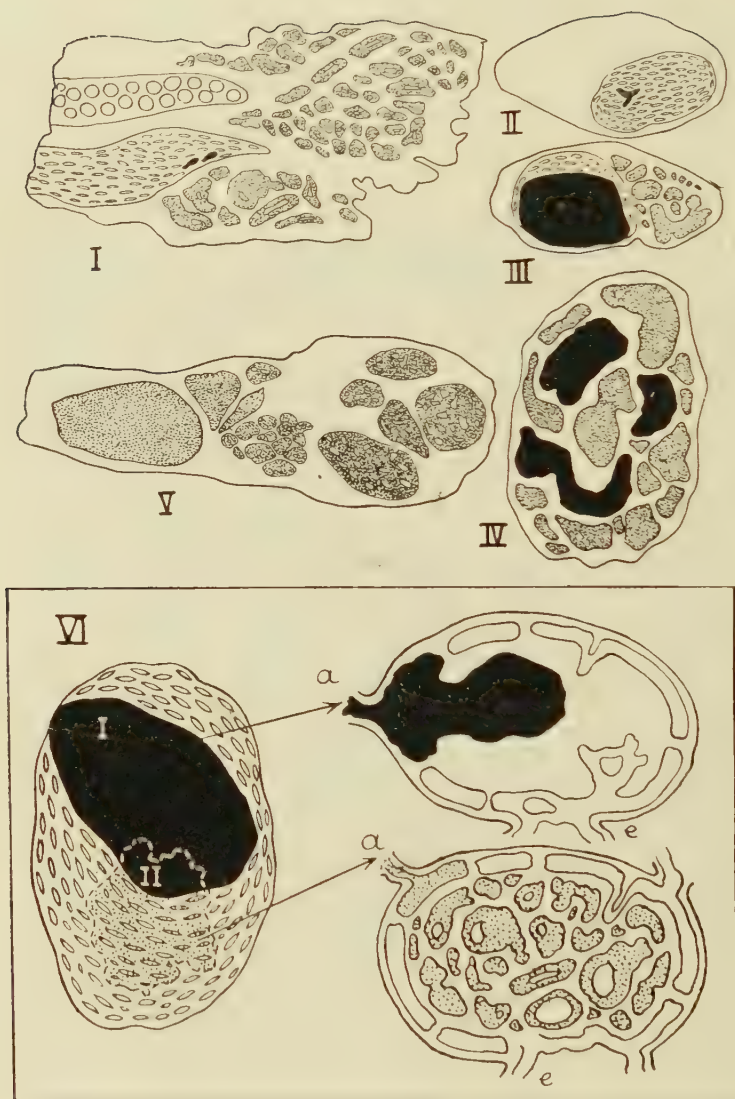


FIG. 10 bis. — Empruntée à PEYRON, C. R. de l'Acad. Sciences 1939, p. 1946. — Elle donne la vue schématique d'une série d'embryomes. On a représenté en noir le séminome secondaire développé dans le parenchyme testiculaire (ce dernier est représenté par des petits tubes parallèles) ; les tissus de l'embryome sont en gris pointillé.

L'âge restectif des 2 tumeurs, leurs rapports topographiques entre elles et avec le parenchyme confirment que le séminome est provoqué par l'embryome. Il est encore à l'état de nodule macroscopique, en I et II, il

est déjà volumineux en III, mais reste encore séparé de l'embryome par un tissu séminifère ; au contraire, en IV les deux néoplasies sont irrégulièrement intriquées et découpées ; en V il n'y a pas de séminome vrai, mais un nodule de dégénérescence maligne de l'embryome (ohoriome pur). Enfin le schéma VI s'applique à certains cas paradoxaux exceptionnels dans lesquels l'épithélioma séminifère (représenté en I) constitue en apparence la tumeur primitive, mais il a été vraisemblablement provoqué par un petit embryome (en pointillé) qui aura ensuite disparu par régression (fait qui est déjà bien établi dans les embryomes testiculaires). Ici les métastases ganglionnaires montrent les unes le séminome, les autres l'embryome malin. Cette hypothèse d'un embryome initial, disparu secondairement après avoir donné des métastases et entraîné un séminome à son voisinage est la plus plausible pour expliquer le cas récent de BERGERET et MILLOT.

cystes embryonnaires, dont le nombre total peut atteindre des dizaines et même des centaines de milliers durant toute l'évolution de la tumeur. Le processus peut en effet se poursuivre à l'intérieur des nodules métastatiques. *Mais les analogies de cette polyembryonie sont encore plus marquées, surtout topographiquement, avec celles qui s'observent normalement dans l'œuf d'un mammifère : le Tatou.* Ici, le blastoderme engendre une série de jumeaux monozygotiques, en nombre variable suivant les espèces ; 4 chez l'Armadillo, 9 chez *Dasypus hybridus*.

PEYRON a établi l'identité morphologique entre le bourgeonnement ou la scission de la vésicule amnio-ectoblastique chez le Tatou et les dispositions analogues des kystes à membrane fertile dans les embryomes. Il a même pu observer des cas de scission symétrique offrant l'aspect typique (fig. 3 bis) d'un blastocyste de gemellité uniovulaire. Ici l'hypothèse de deux boutons embryonnaires distincts et secondairement accolés est facile à éliminer en raison de la symétrie en miroir des deux vésicules amnio-ectoblastiques. Les dispositions de cet ordre sont naturellement très rares, car les vésicules polyembryoniques sont presque toujours irrégulièrement ramifiées ou lobées.

Toutes ces variations présentent d'ailleurs un intérêt spécial pour les problèmes de l'embryologie générale et expérimentale. *Elles montrent en effet que ce processus de bourgeonnement ou de scission est dirigé par la vésicule ectoblastique.* On ne rencontre pas de dispositions vraiment favorables à l'hypothèse, soutenue par divers biologistes, du rôle de l'endoblaste comme organisateur, du moins à ce stade précoce ; au contraire, la division de la vésicule endoblastique est toujours secondaire et parfois incomplète. Il convient maintenant d'envisager les caractères distinctifs entre les boutons ou vésicules, et les diverses formations avec lesquelles ils peuvent être confondus. Nous nous bornons à indiquer que, d'une façon générale, ces formations précoces avaient été prises à tort pour des ébauches wolffiennes. En réalité, ces dernières sont exceptionnellement rares dans les embryomes pathéno-

génétiques, en raison de la dislocation rapide des boutons avant l'apparition des somités. L'allongement de la ligne primitive, et en particulier, le recul du nœud de Hansen *qui conditionnent le développement des somités, et consécutivement, celui des mésonephros, ne peuvent donc guère s'effectuer ou du moins s'achever.* MASSON s'est d'ailleurs rallié sur ce point à l'interprétation de PEYRON, en abandonnant l'opinion développée dans son *Précis des Tumeurs*, sur la fréquence des

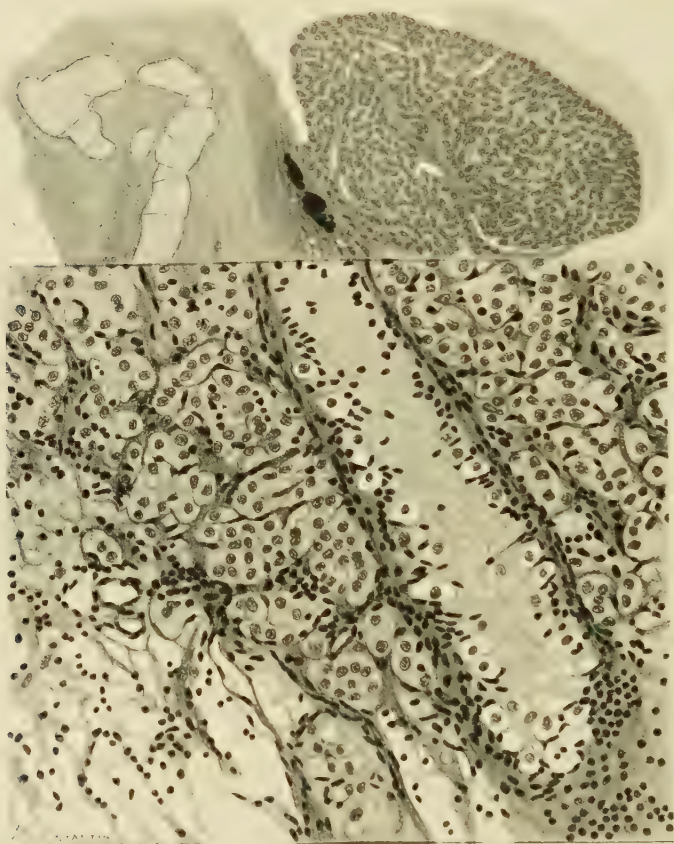


FIG. 10 *ter*. — Autre cas de coexistence d'embryome et de séminome. Observation de PIROT. — En haut vue d'ensemble montrant à gauche l'embryome avec des nodules cartilagineux, à droite des tubes séminifères du parenchyme refoulé, au milieu, en noir, 2 nodules du séminome secondaire ; en bas une zone de ce dernier vue à un plus fort grossissement, les amas néoplasiques circonscrivent le tube encore normal qui occupe le milieu.

ébauches wolffiennes et leur rôle dans la dégénérescence maligne. Il serait d'ailleurs inexact de conclure maintenant dans un sens opposé à l'absence complète de ces ébauches ; dans les embryomes, on peut les retrouver dans certains cas exceptionnels, mais il s'agit de formations de faible étendue n'occupant qu'une zone restreinte de la tumeur. Certains auteurs : MORPURGO avec BLAVET et BRIGA (120) ; TRUC et GUIBERT (*Bull. Assoc. Française du Cancer*, t. 28, p. 480, 1939), ont cru retrouver des formations de type utérin ou endométrial. Cette interprétation appelle des réserves, et s'il s'agit plutôt, selon PEYRON, soit de dérivés endodermiques, soit de vésicules ectoblastiques différenciés.

VIII) **La réaction d'Asheim-Zondek.** — On sait que l'application de ce test de l'état gravidique au diagnostic, au pronostic et au contrôle thérapeutique, a marqué une date nouvelle dans l'étude des tumeurs du testicule. Les deux études critiques de GERBER (Monographie XIV du Laboratoire PEYRON 1933) et de WEILL (p. 125 à 140), donnent sur la question tous les documents utiles. L'exposé de WEILL, en particulier, garde toute sa valeur en ce qui concerne les réserves qu'appellent certaines études faites aux Etats-Unis. Les auteurs américains n'ont pas poursuivi de façon satisfaisante la comparaison des tests hormonaux, avec la recherche des diverses variétés de transformation maligne des tumeurs. Ils méconnaissent l'origine différente de ces dernières et consécutivement la valeur spécifique de RAZ III pour le diagnostic physiologique des formations chorio-placentaires, aussi bien dans la gestation normale que dans les embryomes. Les variations numériques du prolan A, telles du moins qu'ils les utilisent pour la distinction des diverses variétés n'ont qu'une valeur réduite lorsqu'elles ne sont minutieusement confrontées avec les variations histologiques.

Dans son mémoire d'avril 1933 FERGUSON (*J. of Roentgenol.*), signale un cas particulièrement intéressant d'embryome malin chez un sujet de 30 ans. La gynécomastie marquée du sein droit avec écoulement de colostrum coïncide avec une R.A.Z. complète positive. L'examen histologique montre un carcinome embryonnaire issu de tératome et sans chorio-épithéliome. L'auteur s'appuie sur ce fait pour contester l'opinion de HEIDRICH et de FELS (selon nous rationnelle) d'après laquelle R III traduit toujours l'existence du tissu placentaire. Nous croyons avec PEYRON qu'il s'agit ici de ces embryomes à dégénérescence maligne de type trophoblastique d'abord indifférencié (choriome pur) qui passe ensuite au chorio-placentome typique dans les métastases. Il ne s'agit donc pas de séminome contrairement à ce que pourrait faire penser le mauvais terme de carcinome embryonnaire, qui, dans les études américaines correspond à notre séminome ; du reste dans l'évolution ultérieure de ce cas la réaction III put être obtenue avec des doses d'urines de plus en plus faibles.

IX) **La Gynécomastie.** — L'étude de ses variétés anatomo-cliniques et de sa pathogénie dans les tumeurs du testicule nous mène-

rait trop loin. Il nous suffira d'indiquer, en laissant de côté les cas de malformations congénitales (mutations), que son apparition dans les tumeurs du testicule, en général, peut s'expliquer par les altérations du parenchyme, en particulier de l'interstitielle, entraînant une diminution du taux des hormones mâles. Par contre, dans les embryomes avec formations chorio-placentaires, *son origine est spéciale et se rattache au syndrome d'imprégnation gravidique*. Dans les cortico-surrénalomes féminisants elle est de même liée à l'augmentation des hormones femelles.

Il existe naturellement des cas d'interprétation difficile ainsi que des divergences doctrinales d'ordre général.

Parmi les premiers citons un cas de MONASCHKHIN (353 bis), dans lequel la gynécomastie coïncidait avec une tumeur de l'interstitielle, et parmi les secondes les discussions entre MATHIAS, HEIDRICH et FELS d'une part et de l'autre KRISS (*Arch. f. Gynak.* 1931, tome 145). Ce dernier contestant à tort semble-t-il le rôle des hormones qui est au contraire soutenu par les premiers.

DEUXIÈME PARTIE

Notes critiques sur les divergences ou erreurs d'interprétation dans l'histogénèse et la classification des tumeurs

I. Classification générale A) Travaux français.

MONOD et ARTAUD (1887) par une application abusive de la doctrine de COHNEIM sur le rôle des vestiges ou inclusions embryonnaires, arrivent à la conclusion paradoxale selon laquelle les tissus du testicule adulte ne jouent aucun rôle dans ses tumeurs. [Voir l'étude critique de WEILL, p. 142 de sa monographie.] Le pathologiste américain EWING (10) a été amené à une conception analogue. PILLIET et COSTES (*Revue de Chirurgie* 1895, p. 641), reconnaissent 3 variétés de tumeurs dont chacune correspond à un tissu distinct (a) l'épithélioma ovulaire correspond à nos embryomes ; (b) l'épithélioma pflugérien (notre séminome actuel) serait issu de tubes séminifères malformés ; (c) l'épithélioma wolffien proviendrait des canaux wolffiens supposés anormaux et correspondrait à la maladie kystique (en réalité cette dernière n'est qu'une variété d'embryome.

ROUSSY et HUGUENIN (*Ann. d'Anat. Path.*, sept. 1924), sujet de 20 ans ; coexistence d'une tumeur mixte tridermique et d'un épithéliome d'apparence séminifère. On retrouve dans l'adénopathie sus-claviculaire des formations épithéliales tubuliformes mêlés à des amas cartilagineux et à des plasmods multinucléés. Les auteurs tirent de ce seul cas 2 conclusions générales : la première contre la nature placentaire des plasmods dans les embryomes, la seconde contestant même la spécificité de l'aspect morphologique du séminome, soutenue avec raison par CHEVASSU. Ils considèrent comme trop exclusive la schématisation de cet auteur qui sépare absolument l'épithélioma séminifère de l'embryome. [En réalité selon PEYRON leur embryome ne présente dans ses zones malignes que de simples analogies de configuration avec le séminome ; on ne saurait en tirer aucune conclusion contre l'individualité de l'épithélioma séminifère ; la zone de pseudo-séminome provient ici comme d'habitude du trophoblaste ou des boutons initiaux.] L'opinion de ces auteurs est donc ici la même que celle déjà soutenue cinq ans auparavant par ROUSSY dans ses discussions avec PEYRON (*Bull. de l'Ass. du Cancer* 1919, tome 8, p. 211 et 234).

Depuis lors, la découverte des boutons, la réaction gravidique dans le sang et les urines, l'hypertrophie mammaire avec lactation, sont venues confirmer les conclusions de PEYRON.

LEROUX et HUFNAGEL (*Ann. d'Anat. Path.* 1927), sujet de 32 ans, architecture kystique, comme dans un embryome, avec zone diffuse de transformation maligne. Malgré la présence de cartilage les auteurs croient à un séminome ; un an et demi après, métastase inguinale (ici encore, il s'agit certainement d'un embryome méconnu).

ODIN (thèse de médecine, Paris 1936, étude histologique des épithéliomes du testicule).

Ce travail (fait au laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine de Paris) conteste l'utilité des données embryologiques et propose une classification basée principalement sur la forme et le mode de groupement des cellules. L'auteur distingue comme fondamentaux les 4 types suivants : grandes cellules claires polygonales, cellules cubiques, cellules aplaties, cellules cylindriques. Mais d'autre part il existe entre eux des formes de transition qui se retrouvent également dans leur mode de groupement. Ce dernier présente 3 variétés (épithéliomes compacts, canaliculaires et papillères) qui peuvent d'ailleurs s'associer réalisant ainsi « des *épithéliomas dimorphes* » auxquels l'auteur attache « une *singulière importance* ». Il émet l'opinion très personnelle que la morphologie de la tumeur varie suivant la période de son développement (ce qui est inexact pour le séminome) et conclut que les « éléments histologiques du moment présent permettront d'apprécier dans une certaine mesure » le pronostic et la sensibilité de la tumeur aux agents thérapeutiques. La distinction histologique et endocrinologique du séminome et des embryomes n'est envisagée nulle part, vraisemblablement parce que l'auteur ne la croit pas fondée. Il indique d'ailleurs que sa thèse n'est « qu'un travail ingrat de défrichage préliminaire et qu'elle sera vraisemblablement suivie ultérieurement d'une étude de rapprochement anatomoclinique avec recherche des conclusions pratiques si tant est qu'elles existent ! »

ODIN considère comme inutile l'application des données tirées de l'Histogenèse et de l'Embryologie, qui a cependant permis à des pathologistes français (tels que MASSON, PEYRON, BERGER, etc.), d'élargir nos connaissances dans le domaine des tumeurs. La lecture de ce premier mémoire légitime la curiosité avec laquelle on attend le second.

B) *Travaux étrangers.*

SCHAANNING (26) (1922), sur 44 cas trouve 13 sarcomes, 11 carcinomes, 13 tumeurs mixtes. Le nombre des sarcomes est évidemment trop considérable et rappelle une revision.

BELL (2) (1925) a surtout étudié des pièces conservées dans des musées et ne permettant pas une étude histologique précise. Son premier mémoire est consacré aux embryomes, il n'a pas observé de formations chorio-placentaires. Dans un second il étudie les tumeurs séminifères, adopte le terme défectueux de spermatocytome et envisage à tort (comme devait le faire ultérieurement PRUSZYNSKY l'hypothèse inexacte du polymorphisme de structure et d'évolution du séminome qui pourrait être suivant les cas un carcinome, un sarcome ou même un carcino-sarcome !

GREILING, thèse MARBUG (1927), donne un tableau qui montre bien le caractère compliqué et souvent inexact de la classification adoptée par certains pathologistes allemands. Il porte sur 297 cas (répartis en près de 20 catégories) dont 81 sarcomes, 50 tératomes, 50 carcinomes, 46 séminomes, 17 chorio-épithéliomes, 14 embryomes. On voit l'extraordinaire confusion qui en résulte ; le groupe des embryomes est arbitrairement dissocié, et la plupart des séminomes reportés dans les groupes artificiels du sarcome et du carcinome.

HIGGINS (16) (1928), 23 cas répartis en 5 groupes. Revision également nécessaire.

LORANST-SAS (20) (1930), 18 cas dont 9 sarcomes, un carcinome et 4 tumeurs de nature non définie doivent être révisés. Il décrit chez un sujet de 24 ans une tumeur ectopique qu'il considère comme un séminome et qui représente plutôt un embryome en raison de son architecture pseudokystique et de la gynécomastie associée. Pour expliquer le développement du séminome dans un testicule ectopique, il envisage l'hypothèse peu vraisemblable et inutile d'éléments femelles dont les hormones empêcheraient le développement normal des spermatogonies.

RÉA (25 bis) (1931), étudie 26 cas ; ici non seulement les embryomes mais encore les séminomes, se trouvent dispersés chacun dans des groupes artificiels.

OBERNDORFER (23) (1931), dans son article d'ailleurs documenté du traité d'histologie pathologique de HENKE et LUBARSCH, soutient (de la même façon qu'EWING) que le séminome est un tératome ou embryome simplifié ; il invoque la présence fréquente de cartilage à son voisinage. Ultérieurement (1935) ayant reconnu son erreur, il a publié une étude générale considérant le séminome comme tumeur maligne spécifique du testicule (mais sans indiquer la série des travaux français qui en ont apporté la démonstration).

TANNER (28) (1922) a groupé cent cas dont 50 de la clinique Mayo. Sur ce nombre figurent 35 tumeurs mixtes ou embryomes, dont aucun cas de chorio-épithéliome : il est donc évident que le placentome et le choriome ont du être méconnus à l'examen histologique.

PETERSEN et COSTLOW (24) (1933), étudient 41 cas dont 3 appellent des réserves : ils portent l'étiquette de séminome mais il s'agit de sujets de 20, 22 et 24 ans dont la survie n'a pas dépassé 6 mois.

HERGER et THIBAudeau (*Am. J. Cancer* 1934, t. 22, p. 525), 56 cas étudiés histologiquement dont 55 sont classés comme tératomes (Doctrine d'EWING). En réalité les groupes 2 et 3, carcinomes embryonnaires représentant 37 tumeurs, doivent correspondre en majeure partie aux séminomes. Le groupe 1, tératomes malins avec disposition adulte comprend 7 cas, et le groupe 4, adénocarcinomes embryonnaires qui correspondent à nos embryomes malins comprend 11 cas à évolution rapidement mortelle.

Fait curieux : il n'existe aucun cas de chorio-épithéliome.

FINDEISEN (*Deutsch. Zeitschr. f. Chir.* 1935, 245, p. 717), 17 cas, dont 8 séminomes, 4 sarcomes, 2 carcinomes, 1 adénokystofibrome. (Il est vraisemblable que des embryomes malins méconnus figurent parmi ces sarcomes.)

BANG, HAMBURGER, NIELSEN (1935), qui ont pratiqué minutieusement la recherche des hormones urinaires adoptent malheureusement une classification qui devra être entièrement révisée de même que le diagnostic histologique de plusieurs de leurs cas. Ils classent dans un premier groupe a) le tératome kystique dermoïde ; b) la tumeur mixte polykystique qui correspondent à nos embryomes et c) des tumeurs de type organoïde : adénome séminifère, et séminome du testicule ectopique, etc... ; ils considèrent que ces diverses tumeurs auraient comme caractère commun d'être issues des gonocytes, des cordons sexuels ou de leurs débris embryonnaires. Leur second groupe de tumeurs qu'ils rapportent aux cellules des tubes séminifères réunit le séminome avec des épithéliomes mixtes et des tumeurs polykystiques qui sont en réalité des embryomes. Ainsi l'unité embryologique des tumeurs à tissus multiples est rompue et on les confond avec le séminome.

KLOSSNER (1938), dans une monographie étendue de l'Institut d'Anatomie pathologique d'Helsingfors, étudie 50 cas dont 6 tumeurs conjonctives, 28 de nature épithéliale et 16 de type mixte. Il apparaît avec évidence que l'embryome et le séminome sont confondus dans le second groupe. L'auteur ignore la série des études récentes de PEYRON et de ses collaborateurs, il adopte la classification purement descriptive et compliquée de l'Ecole allemande (adénome, carcinome-adénomateux, carcinome solide, etc...). Les nombreuses micro-photos illustrant son mémoire permettent d'ailleurs pour certains cas de préciser au rectifier le diagnostic histologique.

II. Origine et diagnostic de l'épithélioma séminifère.

Son origine endothéliale fut soutenue à tort par KROMPECHER (116) (qui sur 14 tumeurs du testicule trouvait 8 lymphangio-endothéliomes) et acceptée par CAVAZZANI (113). Le pathologiste allemand SIMMONDS (dans le traité d'An. Path. d'ASCHOFF, 1914) admet sa genèse aux dépens du tissu conjonctif intertubulaire. En Italie, CAGNETTO (traité d'anatomie pathologique de FOA 1923) adoptant l'opinion ancienne d'HANSEMAN (1885), soutient l'origine aux dépens de l'interstitielle. Ces opinions n'ont plus aujourd'hui qu'un intérêt rétrospectif. Mais voici que récemment (TUMORI 1939, vol. 13, p. 269), un pathologiste de l'Institut italien du Cancer, LA MANNA, vient de reprendre la doctrine de l'origine conjonctive en s'appuyant sur la présence d'un reticulum intercellulaire que les imprégnations à l'argent mettent en évidence. En fait ce simple détail de structure commun aux néoplasies les plus diverses ne saurait prévaloir contre l'ensemble des faits d'histogenèse et de pathologie comparée réunis par PEYRON (en particulier la présence du cristalloïde).

III. Embryomes. A) Origine et morphologie des tumeurs à tissus multiples.

Il ne saurait être question de relever toutes les conceptions inexactes ou simplement discutées dont elles ont été l'objet. Nous nous sommes bornés à indiquer la distinction d'origine et d'évolution des 2 variétés gemellaire ou congénitale et parthénogénétique ou acquise. On trouvera dans une prochaine étude de PEYRON un historique complet et un exposé détaillé des théories anciennes (inclusion de blastomères, prolifération de globules polaires), des conceptions actuelles (gemellité, polyembryonie, parthénogenèse) ainsi que des questions connexes d'embryologie générale par exemple celle des facteurs d'organisation.

Nous voulons simplement signaler 2 études d'ordre d'ailleurs différent, mais qui ont conduit à des conclusions inexactes.

NEEDHAM, 2 exposés généraux à peu près identiques : l'un dans *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, vol. 29, t. 2, p. 1577 (1936), l'autre dans le *Brit. Med. Journ.*, t. 2, p. 701 (1936). Ce biologiste anglais bien connu par ses travaux et ses ouvrages sur la chimie du développement et des processus d'organisation a voulu aborder l'origine des embryomes sans se familiariser d'abord avec les problèmes de leur morphogénie. Il conteste à tort, à la suite de NICHOLSON (et sous son influence) que l'embryome soit un individu distinct du porteur. Il émet, en particulier pour les embryomes sacro-coccygiens, l'hypothèse inexacte d'une exogastrulation. Or, ce processus qu'on obtient expérimentalement dans l'œuf des amphibiens (mais

qui n'est jamais réalisé spontanément) est caractérisé par une séparation anormale des feuilletts primordiaux sans qu'il y ait formation d'un individu distinct. Il ne saurait rendre compte de la présence des glandes génitales et n'a donc rien à voir dans la genèse des embryomes.

KRAFKA (*Arch. of Path.*, juin 1936), adoptant une hypothèse dérivée de celle de BUDDE et de NICHOLSON rattache la genèse des embryomes à des actions tératologiques hypothétiques de l'organisateur sur des points variables de l'axe embryonnaire médian. Il croit expliquer ainsi la prédilection des embryomes pour les glandes génitales voire même la présence de trophoblaste. Tous les tératomes externes et internes auraient ainsi la même origine. Il est évident que l'auteur est peu familiarisé avec les notions embryologiques qu'il cherche à utiliser.

B) La question de l'épithélioma chorio-ectodermal ou choriome pur.

PICK, dans ses mémoires initiaux (*Berlin, Kl., Wochenschr.* 1902, N° 26, et 1904, N° 7) a eu le mérite d'établir le premier l'existence dans les embryomes de proliférations trophoblastiques dépourvues de plasmodés et exclusivement constituées par des nappes ou amas correspondant à des cellules de LANGHANS à différenciation rudimentaire. Ce fait fut confirmé par de nombreux auteurs, en particulier EWING. Mais (1) PICK se trompa de la même façon qu'EWING, en voulant inclure dans ce groupe l'épithélioma séminifère du testicule et celui de l'ovaire; cette erreur est assez excusable, car dans l'espèce humaine, la similitude de configuration et de structure est parfois extraordinaire (toutefois, les réactions hormoniques des urines facilitent grandement la distinction, car l'épithélioma chorio-ectodermal ou choriome pur, montre dans beaucoup de cas, sinon dans tous, la réaction gravidique (R. III d'ASCHEIM-ZONDEK). Il semble donc que, même en l'absence de plasmodés, l'hormone placentaire soit élaborée par les cellules de LANGHANS, mais ce point appelle encore des recherches de contrôle (2). PICK rapportait à tort cette forme simplifiée d'embryome à un germe tératologique congénital anormalement inclus dans les gonades (la parthénogenèse ovarienne n'était pas encore démontrée à cette époque chez les mammifères). Depuis lors, la démonstration par PEYRON d'un séminome secondaire ou induit, provoqué dans le testicule par l'embryome, a éclairé la question. Mais il est évident que, contrairement à l'opinion de PICK, les tumeurs des gonades dans l'hermaphrodisme ou le pseudo-hermaphrodisme appartiennent le plus souvent au type séminifère et non à celui de l'épithélioma chorio-ectodermal. Les embryomes représentent donc ici la minorité.

MOMIGLIANO (*Annali di Ostetricia*, 1926), a donné sur cette question une excellente étude critique, malheureusement ancienne, et qui n'a pu tenir compte des travaux de PEYRON. Elle porte surtout sur les tumeurs ovariennes.

C) La question des aspects pseudo-placentaires.

A la suite du mémoire initial de PICK, les tumeurs extra-utérines de type chorio-épithélial pur, développées dans les glandes génitales et les viscères, firent surtout en Allemagne l'objet de nombreuses observations et discussions. SCHLAGENHAUFER (*Wiener Klin Wochenschr.* 1903, N° 22) apporta la première observation de chorio-épithélioma testiculaire au congrès des pathologistes allemands à Carlsbad. Au cours de la discussion, RECKLINGHAUSEN émit l'opinion que la prolifération métaplasique des endothéliums pouvait engendrer ces tumeurs d'aspect placentaire. Ces discussions relatives en particulier aux cas de MICHEL, SCHMAUS, STERNBERG, MARX, furent reprises en France par FORGUE et MASSABEAU (*Revue de Gynéc.*, t. 11), dans un mémoire très documenté, mais dont les conclusions contestant la nature placentaire vraie, allaient toutefois à l'encontre de la doctrine actuelle. *Toutes ces objections n'avaient pas plus de valeur que celles qui furent apportées contre la doctrine de MARCHAND, lorsque le célèbre pathologiste allemand reconnut la nature spéciale du placentome utérin* ; on peut en dire autant de celles que formulait ROUSSY dans ses discussions avec PEYRON à l'Association du Cancer (1919, p. 211 et 234), auxquelles il est particulièrement intéressant de se reporter aujourd'hui.

Ces arguments, tirés d'une histo-pathologie purement descriptive ont désormais perdu toute valeur devant les progrès parallèles réalisés par l'étude des hormones (réaction gravidique) et par l'embryologie des tumeurs (découverte de la parthénogenèse polyembryonique).

D) La question de la puberté précoce dans les embryomes.

Elle est pleine d'intérêt, mais vient à peine de s'ouvrir, les rares cas observés jusqu'ici sont relatifs à des fillettes, qui, à la suite du développement d'un embryome ovarien avec formations chorio-placentaires, ont présenté une puberté prématurée. Cas intéressant de SIEGMUND (*Arch. f. Gynäk.* 148, p. 498, 1932) : fillette de 5 ans et 11 mois, embryome avec métastases multiples chorio-placentaires et de WAKFLEY (*Surgery*, 1933, t. 56, p. 692), fillette 9 ans. On pourrait identifier ce processus à celui du développement prématuré des animaux impubères sous l'influence des hormones gravidiques (R.A.Z. III). *L'hypothèse est séduisante ; mais on peut se demander également si la puberté précoce ne serait pas en réalité le facteur primitif entraînant au niveau d'un ovule la division parthénogénétique ; point de départ d'un embryome.*

Il faut souligner également que parmi les cas déjà nombreux d'embryomes chez les jeunes garçons, aucun ne paraît avoir déterminé une puberté prématurée.

LIVRE II

LES TUMEURS DE LA GLANDE INTERSTITIELLE CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX

CHAPITRE PREMIER

Enumération et Fréquence

On se reportera pour le résumé des observations à l'exposé de SALOMON. Nous nous bornerons ici à le compléter par l'adjonction des cas récents.

I. - Chez l'Homme

A) **Adultes.** — Les cas sont rares, un pathologiste américain, NELSON, a étudié à l'Institut d'Anatomie Pathologique de Minneapolis, 721 testicules provenant de l'autopsie de 470 sujets d'âge variable et morts d'affections diverses. Il ne signale aucune tumeur.

Depuis l'observation initiale de la thèse de CHEVASSU (5) (1906) des cas bénins assez nombreux ont été rapportés.

STOPPATTO (167) (1911) 3 cas, dont le diagnostic n'est d'ailleurs pas confirmé, PEYRON et WEGELIN estimant qu'il s'agit plutôt de séminomes.

DURCK (154) (1907) 4 cas de simples hyperplasies.

KAUFMANN (158) (1908) homme de 30 ans, tumeur bilatérale. Ultérieurement une tumeur identique se développa chez le frère du malade précédent.

SCHAANING (164) (1922).

MASSON et SENCERT (160) (1923), cas fondamental qui a ouvert l'étude des cancers de la glande interstitielle et qui est figuré dans le précis de MASSON. (Voir les figures 12 et 12 bis.)

DE JONG (157) (1926), grosse tumeur (tête d'enfant) du testicule gauche ectopique. Dans le testicule droit, également ectopique, petit nodule d'hyperplasie interstitielle ayant permis, par comparaison avec la tumeur d'apparence sarcomatiforme du côté droit, d'établir son origine interstitielle.

DELITALA (153) (1928), cas histologiquement malin.

VILLATA (168) (1928) (homme de 22 ans).

SLANINA (165) (1930) (homme de 45 ans, paraît d'après la figure représenter plutôt un séminome).

RIGOLETTI (163) (1930) (homme de 20 ans).

PANA (161) (1931), homme jeune : tumeur du testicule gauche et ectopie inguinale du testicule droit. (Ce cas paraît représenter une hyperplasie plutôt qu'une tumeur vraie.)

GRYNFELTT, TRUC et GUIBERT (155) (1933), hyperplasie simple dans un testicule ectopique (fig. 40 de la monographie de Salomon).

LE CHUITTON, PRADE, BERGE et PENNANEACH (159) (1935), cas spécial appelant des précisions histologiques : il est publié comme séminome avec réaction adénomateuse de la glande interstitielle.



FIG. 11. — Empruntée au mémoire de BRAUN, montre, à gauche, en grandeur naturelle, l'aspect macroscopique de la tumeur interstitielle. A droite (désignée par une croix), le testicule sain du côté opposé, sectionné en deux moitiés symétriques. En haut, dans l'angle supérieur droit, aspect épithélioforme des éléments néoplasiques.

JEMERIN (156) (1937), homme de 35 ans, éléments néoplasiques parfois volumineux, pigmentés, groupés en cordons rappelant les travées hépatiques. Dimensions de 6 cm. $\times$ 6 $\times$ 3 cm. 1/2.

MONATSCHKIN (353 *bis*) (1926).

B. PITROLFY-SZABO (162) (1938), homme de 40 ans, hypospadias, la tumeur est ectopique.

BRAUN (152) (1939). Ce cas intéressant, dont nous reproduisons la macroscopie et la structure, a été observé chez un homme de 45 ans, de constitution génitale normale, mort à la suite d'une intervention pour cancer du cardia.

SNELLMANN (166), 57 ans. Hypertrophie prostatique au début, extirpation d'une tumeur testiculaire de 7 $\times$ 5 $\times$ 5. Les éléments néoplasiques montrent des lipoides, des graisses, des granulations qui s'imprègnent en noir par la méthode à l'argent (MASSON-FONTANA), tumeur bénigne.

B) **Enfants.** — Les tumeurs interstitielles sont beaucoup plus rares que les embryomes. Il n'en existe que 5 cas, dans la littérature : Pour deux : ceux de SACCHI (172) (1895) et de PRIANI (169) (1923), les précisions histologiques font défaut. Pour celui de PEPÉRÉ (170) (1922),

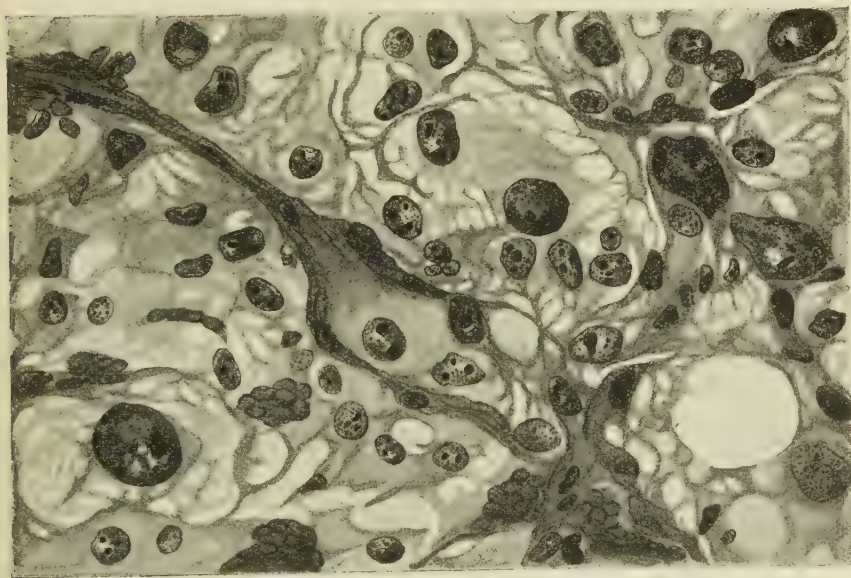


FIG. 12. — Tumeur interstitielle chez l'homme (cas de MASSON-SENCERT). Tumeur primitive, vue d'ensemble destinée à montrer les grandes variations dans le volume des noyaux, qui constituent un caractère presque constant des tumeurs interstitielles, même bénignes. L'architecture vacuolaire du cytoplasme est surtout marquée dans la zone exoplasmique : en bas et à droite, une cavité glanduliforme est ébauchée.

l'examen histologique est succinct. Il s'agit d'un enfant d'un an et demi, tumeur jaune, molle, encapsulée, du volume d'un œuf de poule ayant présenté depuis la naissance un accroissement lent, ce cas est considéré par l'auteur comme un sarcome de l'interstitielle. JEMERIN émet des doutes sur le diagnostic. Par contre, pour les deux suivants, il s'agit de tumeurs interstitielles sûres, ayant déterminé une puberté précoce.

Cas de ROWLANDS et NICHOLSON (171) (1929). Enfant de 9 ans, ayant présenté un accroissement anormal à partir de 6 ans ; le timbre de voix est devenu grave à 7 ans, la puberté est réalisée à 8 ans, l'enfant présente alors l'aspect d'un homme de 18 ans (taille 1. m 52, aspect trapu, poils sur le pubis et la poitrine, intelligence restée au-dessous de la moyenne. Testicule droit de dimension normale pour cet âge, le gauche paraissant cinq fois plus large (5 cm. $\times$ 4 $\times$ 3) fut extirpé en avril 1927, et montrait une tumeur homogène de couleur brune, avec de petits foyers hémorragiques et une mince capsule périphérique. L'examen histologique montra un adénome de l'interstitielle. Deux ans après, en mai 1929, on notait la persistance des poils et de la barbe, la taille était restée presque stationnaire : en deux ans, augmentation de 19 mm. seulement (fig. 14, 14 bis, 14 ter).

Cas de STEWART, BELL et ROEHLKE (173) (1936). Examen du testicule d'un enfant ayant présenté à partir de 4 ans une puberté accélérée et une précocité intellectuelle nette qui faisait défaut dans le cas précédent. Enorme tumeur du testicule droit de $18 \times 15 \times 10$ cm., pas de capsule, les tubes séminifères y montrent une différenciation un peu plus marquée que dans la partie du testicule restée saine ; l'évolution de la lignée génitale s'arrêtait d'ailleurs avant la production des spermatozoïdes. Après l'opération, diminution des poils du pubis et de l'aisselle, qui au 15^e mois avaient disparus complètement.

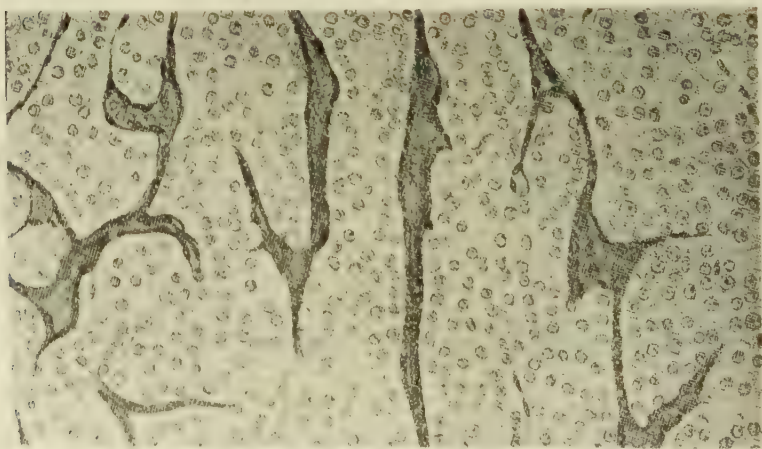


FIG. 12 bis. — Même cas MASSON-SENCERT. — Métastase pulmonaire : disposition en îlots, cordons de forme et d'épaisseur variables, séparés par des capillaires sanguins.

II. - Chez les Animaux

Chien. — C'est chez lui que les tumeurs sont les plus fréquentes. En laissant de côté les cas isolés, les études générales ont été les suivantes : BALL de LYON (175) (1904-1922), GOODPASTURE (177) (1918), WELD SMITH (185) (1919), PALLASKE (182) (1931), KUNZE (181) (1932), INNES-HARVEY et DAWSON (1938-18) (ces derniers appliquant à tort les conceptions d'EWING, mais dans aucune de ces études les études modernes de la cytologie n'ont été employées. D'où l'importance parti-

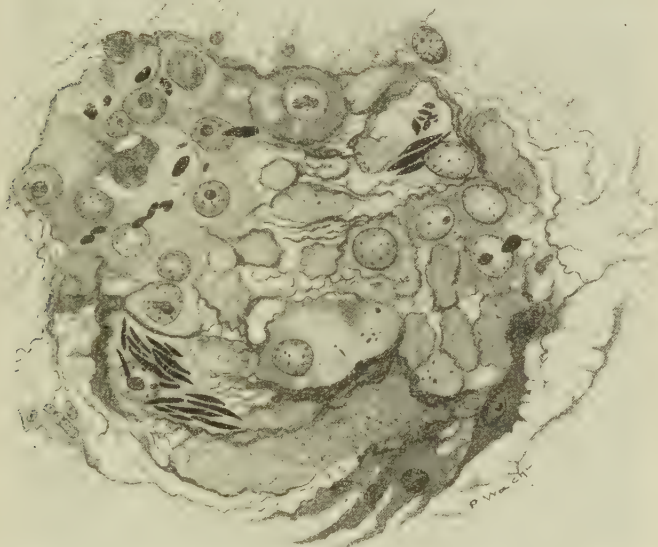


FIG. 13. — Tumeur de la glande interstitielle du testicule. Second cas du professeur MASSON. Foyer d'éléments interstitiels pris dans la zone de parenchyme testiculaire normal en dehors de la tumeur. On y reconnaît des éléments du type adulte différencié, volumineux, dont les cristalloïdes, figurés en noir foncé, sont en nombre variable ; tantôt trapus et massifs, tantôt allongés comme des bâtons de craie.

D'autre part, on trouve (au milieu et sur le côté droit du massif), des éléments jeunes ou indifférenciés de petite taille, que la coloration rose du cytoplasme (dans la méthode trichromique) permet de distinguer malgré leurs faibles dimensions, des éléments du stroma conjonctivo-vasculaire dans lequel ils paraissent noyés. Ils sont en voie de multiplication amitotique. Le cytoplasme est pauvre en grains et ne montre pas de cristalloïdes. Ils nous paraissent provisoirement pouvoir être comparés à ceux des foyers de début de la tumeur du rat (fig. 25). La périphérie du massif, en particulier en bas et à droite, montre des éléments conjonctifs reconnaissables à leur coloration plus foncée (BOUIN, Trichrome, préparation du professeur MASSON).

culière de la monographie de SALOMON (184) (1938), basée sur un matériel étendu, réuni au laboratoire d'A. PEYRON et qui provient principalement de l'Ecole d'Alfort. Il se répartit comme suit : 22 animaux avec hyperplasie simple, 14 avec nodules plus ou moins volumineux, 14 avec tumeurs d'accroissement rapide et d'aspect histologique dédifférencié.

Ce matériel du chien met nettement en évidence le rôle de la sénilité. Les animaux âgés de plus de 10 ans, montrent une fréquence

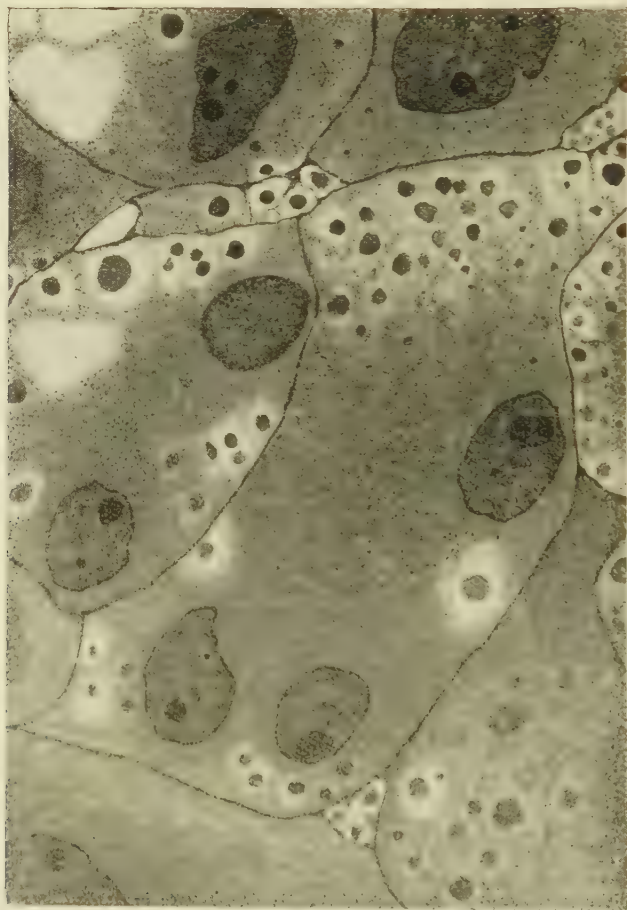


FIG. 14. — Cortico-surrenalome de l'enfance, avec puberté précoce. Cas de ROWLANDS, dessin exécuté d'après les préparations du professeur NICHOLSON, de Londres. Fixation au Zenker, coloration trichromique de MASSON. Noter le contraste entre la zone endoplasmique dense des éléments néoplasiques et la zone exoplasmique, criblée de granulations et de vacuoles. Au centre, un élément plurinucléé.

considérable de tumeurs, aussi bien en ce qui concerne l'épithélioma séminifère que les tumeurs bénignes ou malignes de l'interstitielle.

On dispose déjà d'une série de statistiques, dont la valeur est d'ailleurs inégale parce que le diagnostic histologique est souvent absent ou insuffisant.

Le pathologiste américain GOODPASTURE (177) (1918), sur 50 animaux dont 37 âgés de plus de 10 ans, trouve 17 hyperplasies ou tumeurs bénignes et 4 malignes soit dans l'ensemble 65 %.

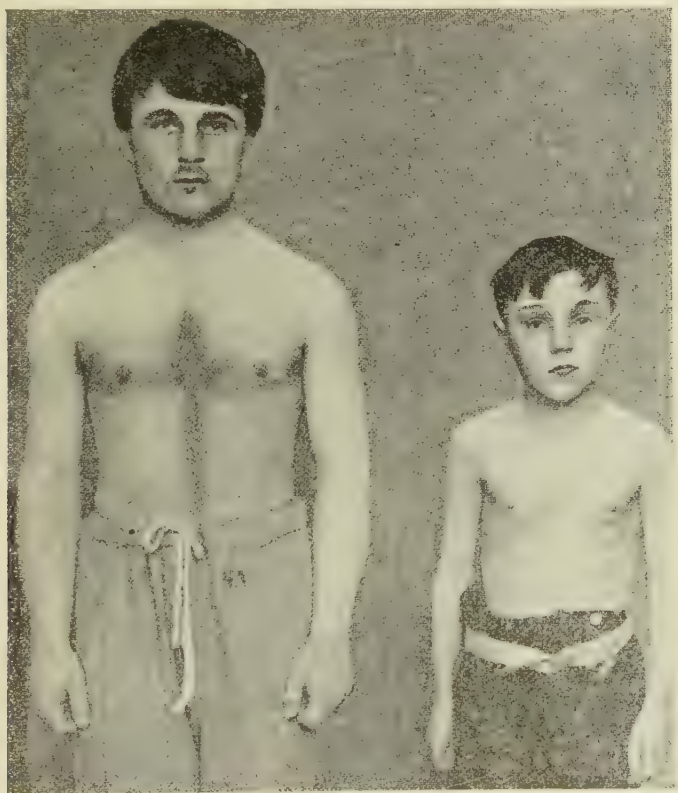


FIG. 14 bis. — Même cas que dans la figure précédente (ROWLANDS et NICHOLSON). — Puberté précoce provoquée par une petite tumeur interstitielle du volume d'une grosse noisette chez un garçon de 9 ans. Le malade est représenté ici à côté d'un autre enfant du même âge. Noter surtout les différences dans le développement des muscles et du système pileux thoracique. A la suite de l'extirpation de la tumeur l'accroissement prématuré de la taille s'est ralenti : augmentation de 19 mm. seulement en 2 ans.

WELD SMITH (185) (1919), autre pathologiste américain, donne 66 % pour les animaux âgés de plus de 10 ans.

PALLASKE (182) (1931), pathologiste de l'Ecole Vétérinaire de Leipzig, sur 107 animaux âgés, en trouve 31 avec des nodules ou tumeurs, soit 27 %.



FIG 14 *ter*. — Même cas. On voit en bas un élément montrant le contraste caractéristique entre l'exoplasme bourré de masses de sécrétion et l'endoplasme : dans ce dernier, on reconnaît le diplosome étudié par LENHOSSECK et H. DE WINIWARTER dans l'interstitielle normale.

En haut, volumineux élément dans lequel on retrouve, mais moins net, le contraste entre les 2 zones du corps cellulaire. On reconnaît 2 petits cristalloïdes de REINKE. Ils confirment la présence d'une eau-mère liée à l'élaboration de l'hormone mâle, dont l'excrétion à un taux anormal a déterminé la puberté prématurée.

SALOMON a examiné 392 animaux d'âge d'ailleurs variable. La proportion de ceux qui avaient dépassé 12 ans est plus faible que dans les statistiques américaines. Par contre, cette statistique est la seule qui précise l'origine séminifère ou interstitielle et la distinction générale entre les états précancéreux et la tumeur vraie. SALOMON trouve, pour l'interstitielle chez 7,6 % des animaux, des nodules hyperplasiques, et chez 2,8 %, des tumeurs ; pour les tubes séminifères, 2 % de séminomes saisis au début, ne dépassant pas le volume d'un pois et 5,3 % de tumeurs volumineuses. Soit au total 71 chiens sur 392, soit 18,10 % porteurs d'une néoformation variable.

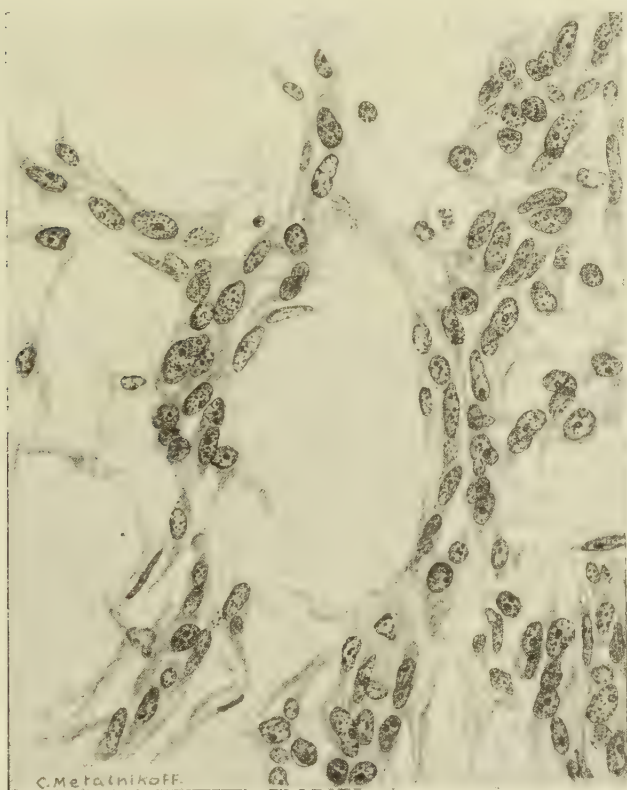


FIG. 15. — Tumeur interstitielle, homme. Cas communiqué par Miss HAWSKLEY (du Cancer's Hospital de Londres). Eléments néoplasiques différenciés offrant la fausse apparence d'une néoformation de fibroblastes. En réalité, l'acidophilie du cytoplasme et son architecture granuleuse persistent par place et montrent que ces éléments proviennent simplement de lochage des volumineuses travées néoplasiques.

La seule statistique postérieure est celle de BRAUN (152) (1939), qui a examiné 112 chiens, dont 31 d'environ 12 ans. Parmi ces derniers, 12 avaient des tumeurs macroscopiques reconnaissables et d'origines diverses. Sur 6 d'entre eux : tumeur bilatérale. En résumé, après l'âge de 10 ans la proportion augmente très sensiblement.

Chez le cheval. — Les cas sont beaucoup plus rares, le testicule sénile développant surtout des nodules et des adénomes de type séminifère.

Rats. — Les tumeurs du testicule sont rares. RADCLIFFLE (188) (amer. J. of path. mai 1940, Vol. XVI) sur un total de 468 rats a eu 273 porteurs de tumeurs, dont une seulement du testicule et de nature non spécifiée. De même, BULLOCK et CURTIS (187) (J. of Cancer Research 1930, t. 14) sur 521 tumeurs spontanées du rat trouvent seulement un cas de tumeur du testicule, dont la nature séminifère ou interstitielle n'est pas nettement établie.

Souris. — Miss SLYE et WELLS (189) (1919) (J. of Cancer Research, t. 4), sur 19.000 animaux, trouvent 28 cas de tumeurs du testicule pour la plupart des séminomes, 5 cas toutefois offrent une apparence de sarcome et un autre celle de sarcome alvéolaire ou d'angiosarcome, peut-être s'agit-il de tumeur interstitielle.

Oiseaux. — On signale un cas d'origine vraisemblablement interstitielle, chez un aigle (collection de l'Institut Anglais du Cancer, à Londres).

Hybrides, en général. — Ils présentent pour la question un intérêt spécial ; jusqu'ici, on a surtout observé des hyperplasies. GUGI (oiseau, 1911), GUYER (191) (1912), hybrides de coqs et pintades. POLL (192) (1920), hybrides de paons mâles et de pintades femelles ; certains des porteurs étaient frères.

Chez le mulet, l'étude des tumeurs interstitielles qui paraissent en effet plus fréquente que chez le cheval, devra être reprise.

CHAPITRE II

(I) Histopathologie Générale

PEYRON a pu l'établir par la comparaison de nombreuses tumeurs animales avec six tumeurs humaines, dont deux lui ont été communiquées par MASSON (le cas MASSON-SENCERT (fig. 12) et un cas récent inédit (fig. 13), une par NICHOLSON (fig. 14) et deux autres (fig. 15), par Miss HAWKSLEY, pathologiste au Cancer Hospital de Londres. Les tumeurs du chien (voir les figures données par SALOMON) ont pu être étudiées par les méthodes cytologiques et ont permis la distinction des trois groupes suivants :

1° Hyperplasie simple (22 animaux). — Il ne s'agissait pas encore d'une morphologie néoplasique proprement dite, mais de simples zones d'hyperplasie souvent multicentriques pouvant intéresser les deux testicules ; les nodules dès qu'ils atteignent 1 à 2 mm sont visibles macroscopiquement à la coupe ou même par simple transparence sous l'albuginée. Ils ont une couleur jaunâtre, différence importante avec les nodules du séminome qui sont blancs ou grisâtres, plus résistants à la coupe et généralement mieux délimités. Ils peuvent atteindre jusqu'à 6 mm sans présenter de variations notables dans la structure du tissu interstitiel. Par contre, *leurs rapports avec les tubes séminifères permettent d'apprécier leur âge respectif*. En effet, dans les nodules jeunes, on retrouve encore au milieu du tissu interstitiel des tubes séminifères : ceux-ci deviennent plus rares et sont progressivement repoussés à la périphérie dans les nodules plus anciens. Ce processus coïncide généralement avec la formation d'une capsule fibreuse. La topographie du tissu interstitiel dans ces nodules hyperplasiques subit des variations assez marquées liées soit à des phénomènes secondaires (congestion, hémorragie) soit à l'architecture du cytoplasme qui est tantôt dense et acidophile, tantôt criblé de vacuoles et d'aspect lipomateux. Les noyaux sont généralement sphériques ou vésiculeux ; on n'observe pas de cinèses ; leur multiplication se fait donc par voie amitotique, sans que l'on puisse d'ailleurs en observer des aspects vraiment démonstratifs. Il est rare de rencontrer les modifications accentuées du rapport nucléoplasmique (noyaux géants irréguliers ou bourgeonnants) qui s'observent plus tard.

2° Nodules. — Les éléments interstitiels, bien qu'identiques par leurs caractères cytologiques à ceux du groupe précédent, constituent

ici, par leur mode de groupement, une morphologie néoplasique faisant défaut dans le tissu interstitiel normal : on observe une intrication de capillaires sanguins avec des cordons néoplasiques d'aspect épithélial. Ce dernier caractère est analogue aux dispositions qu'offre à l'état normal ou dans ses tumeurs la substance corticale des capsules surrénales. Ainsi s'explique la confusion parfois commise avec les tumeurs des surrénales accessoires intra ou extra-testiculaires.

Toutefois, il existe deux caractères distinctifs :

a) dans les tumeurs de l'interstitielle les travées néoplasiques et les capillaires interposés ne présentent pas aussi nettement l'orientation longitudinale ou parallèle qui est fréquente dans les tumeurs surrénales.

b) dans les tumeurs du cortex on n'observe pas d'une manière aussi nette l'apparition, au centre des massifs néoplasiques, de cavités glanduliformes (fig. 22-31) rappelant les vésicules d'un tissu thyroïdien ; or cette disposition est déjà réalisée dans les nodules interstitiels de faible volume : on peut y suivre les stades de la formation et l'accroissement de ces cavités ; la fonte cytoplasmique intéresse d'abord un ou deux éléments, ensuite les cellules de bordure s'alignent l'une sur l'autre, délimitant une lumière qui se régularise progressivement. Ces cavités ainsi formées rappellent également celles qui s'observent dans les tumeurs de la travée hépatique ou hépatomes. Leur contenu est variable ; on y retrouve des masses d'aspect amorphe, floconneux ou granuleux, des éléments cellulaires desquamés tantôt dégénérés, tantôt en état d'intégrité relative (chondriome persistant). On sait que ces cavités intra-épithéliales font défaut ou sont à peine esquissées dans les tumeurs du cortex surrénal et qu'elles sont au contraire constantes ou presque dans les paragangliomes de la surrénale, surtout chez le cheval. Ce dernier fait a été mis en évidence en 1910 par les études d'ALEZAIS et PEYRON. On se reportera pour l'étude critique de ces analogies, à la monographie de SALOMON (p. 150 à 153).

3° Tumeurs en voie d'extension. — Leur morphologie présente une curieuse analogie allant parfois jusqu'à l'identité avec celle du paragangliome surrénal. Comme dans ce dernier, on peut observer de volumineux massifs épithéliaux, séparés par des cloisons conjonctivo-vasculaires ; celles-ci sont ordinairement minces, allongées et rectilignes, parfois écartées et transformées en vaisseaux plus ou moins dilatés ou rompus par des hémorragies.

De même, les collerettes périthéliales (fig. 23) y sont fréquentes, constituées par des éléments néoplasiques de la périphérie qui s'allongent, prenant parfois une forme de raquette, avec une architecture fibrillaire. Parfois ils gardent le type cylindrique ou prismatique et constituent alors une bordure palissadique d'une longueur et d'une régularité remarquables.

Les noyaux sont ordinairement localisés dans la partie du corps cellulaire éloignée de l'endothélium et correspondant à la cavité ou lacune centrale du massif. L'assise palissadique de bordure, est pluri ou unistratifiée suivant l'importance de la cavité. Lorsque les cavités intra-épithéliales sont très nombreuses ou distendues par les hémorragies, l'aspect rappelle celui d'un angiome.

Les zones palissadiques initiales sont alors refoulées et la curieuse polarité des noyaux disparaît ou s'atténue. On peut encore trouver de

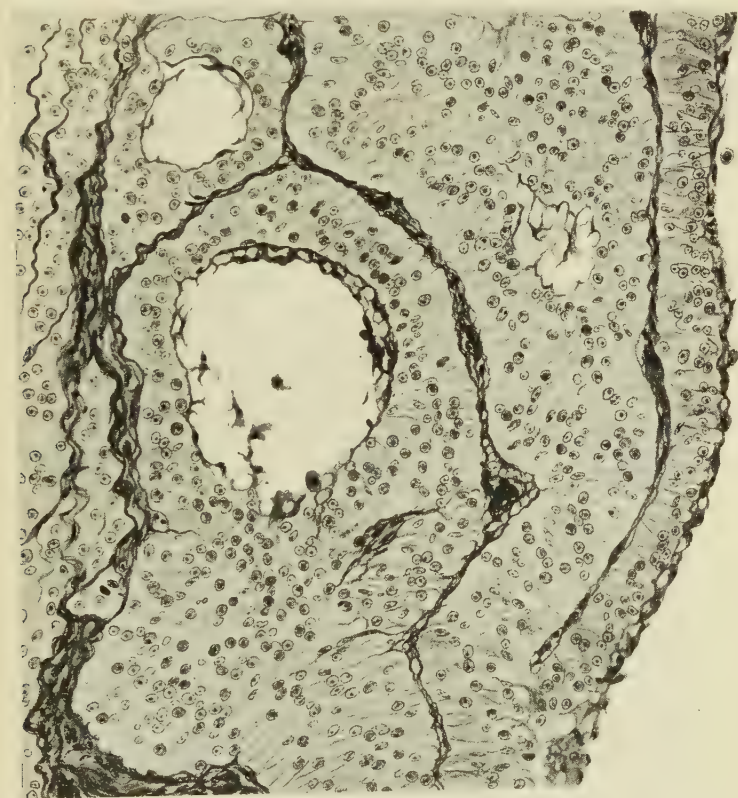


FIG. 15 bis. — D'après PEYRON et SALOMON. — Tumeur interstitielle du chien du volume d'une grosse noisette. Travées et massifs compacts, d'aspect épithélial. Cette tumeur est une de celles qui rappellent le plus le cortico-surrénalome. Les noyaux occupent généralement la partie moyenne des travées de type compact. Trois cavités glanduliformes ou lacunes d'excrétion sont visibles : ces dernières qui font défaut ordinairement dans les cortico-surrénalomes rappellent plutôt les dispositions du paragangliome surrénal. Les stades de début qu'on retrouve à la périphérie de la tumeur ne laissent aucun doute sur l'origine interstitielle de cette tumeur endocrine à morphologie épithéliale.

petites travées dans lesquelles tous les noyaux sont encore rangés sur une même ligne, mais en position intermédiaire à mi-distance du vaisseau et de la cavité intra-épithéliale. L'envahissement des cavités ou lacunes intra-épithéliales par le sang est trop constant pour être considéré comme un fait accidentel dû à la rupture de capillaires. ALEZAIS et PEYRON, pour le paragangliome, considèrent qu'il s'agit d'une sorte de diverticule temporaire du système sanguin, dans lequel les produits de sécrétion s'accumulent pour être finalement éliminés.

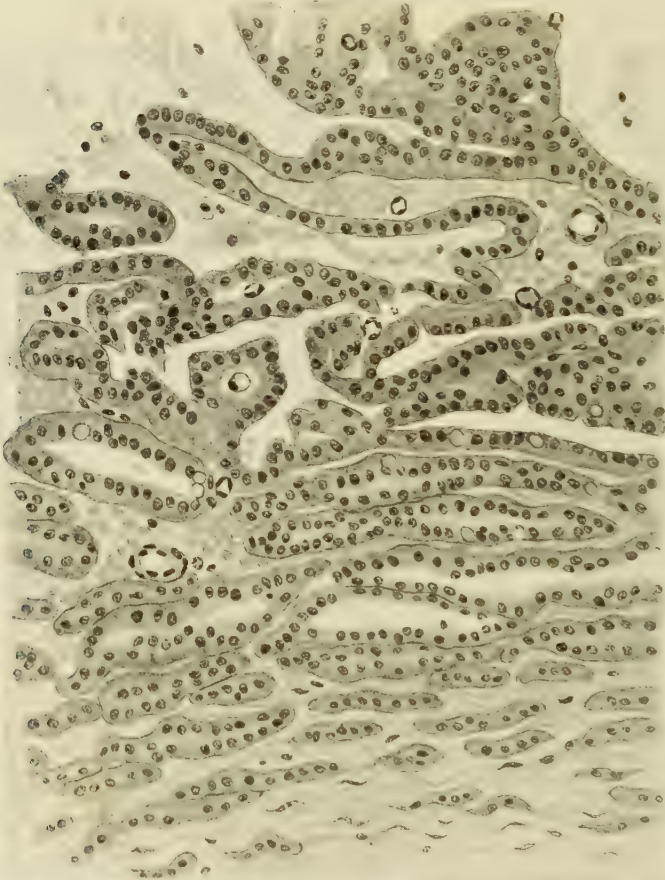


FIG. 15 *ter.* — D'après PEYRON et SALOMON. — Tumeur du chien du volume d'une noix, stade III. Vue d'ensemble montrant les analogies de configuration avec une tumeur épithéliale papillifère. En bas, petits cordons amincis et allongés qui, au cours de leur accroissement progressif, se creusent de cavités d'abord mal délimitées, puis étendues ; celles-ci au cours de leur accroissement, montrent des parois d'aspect épithélial avec végétations plus ou moins marquées (partie supérieure de la figure).

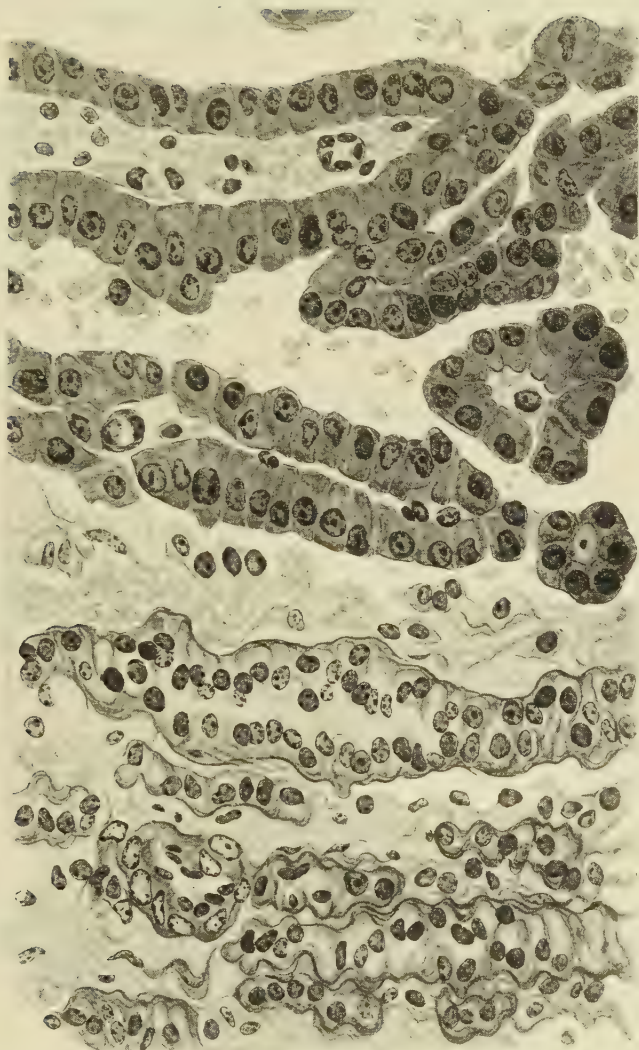


FIG. 15 *quarto*. — Vue à un plus fort grossissement d'un point voisin dans la préparation correspondant à la figure précédente. On reconnaît en bas de petits cordons à cytoplasme clair, d'aspect épithélial, fortement différenciés et noyés dans un stroma fibroblastique. Ils pourraient laisser croire à tort à un séminome. Ces petits cordons se creusent d'une lumière et engendrent (partie supérieure de la figure)) des microkystes végétants à paroi épithéliale dont les noyaux sont localisés ordinairement dans la partie du corps cellulaire bordant la lumière glanduliforme.

A côté de ces curieuses dispositions nettement endocrines des tumeurs de l'interstitielle, on doit en signaler trois autres plus rares, qui s'observent seulement lorsque la différenciation devient très marquée.

a) Petits cordons d'aspect séminifère ou cortico-surrénal.

Ces cordons sinueux, allongés, sont constitués d'éléments étroitement juxtaposés, unistratifiés, de forme tantôt cubique, tantôt aplatie. Cette apparence est transitoire, les cordons s'élargissant rapidement, et se creusant d'une cavité allongée. Ceux-ci coïncident avec un changement immédiat de structure : les éléments néoplasiques deviennent volumineux et polyédriques, leurs noyaux sont sphériques, vésiculeux et d'aspect clair, le cytoplasme spongieux, criblé de vacuoles, ayant tendance à se localiser dans le pôle de la cellule éloignée de l'endothélium.

b) Travées allongées constituées d'éléments rappelant ceux des cortico-surrénalomes.

Cette disposition se rattache aux précédentes : On retrouve en quelques points les volumineux cordons décrits plus haut, mais dans la plus grande partie de la tumeur on observe un mode de groupement des éléments néoplasiques en travées compactes, étroitement juxtaposées ou arciformes rappelant celui des cortico-surrénalomes. La structure est également analogue : éléments cellulaires aplatis, discoïdes, étroitement juxtaposés et perpendiculaires à la membrane basale, et les noyaux occupent de la même façon une position intermédiaire à égale distance des deux bords.

Les rapports avec les tubes séminifères permettent également d'éliminer l'hypothèse d'une cortico-surrénale accessoire.

c) Franges épithéliales papillifères.

Ces dispositions papillifères sont consécutives à la prolifération des parois des cavités glandulaires et rappellent celles des épithéliomes végétants du revêtement ovarien ou de la séreuse vaginale testiculaire. Cette disposition ne se retrouve que dans les tumeurs interstitielles en voie de prolifération avancée et maligne.

(II) Cytologie

Bornons-nous à signaler les points suivants :

1) *Les variations* de forme et de dimensions des éléments cellulaires sont plus marquées dans les tumeurs que dans l'interstitielle normale.

2) Il en est de même pour les *rapports des vaisseaux* avec les canalicules ou lacunes d'excrétion, ainsi que les analogies de ces dernières formations avec celles du cortex et surtout de la médullo-surrénale.

3) *Noyaux* : leur mode de division est exclusivement amitotique au stade I ; les cinèses apparaissant au stade plus avancé. Dans aucun autre groupe de tumeurs, on n'observe une tendance aussi marquée au développement des noyaux géants, irréguliers ou bourgeonnants (fig. 12). Il ne paraît donc pas nettement établi que leur présence soit liée d'une façon invariable à la malignité de la prolifération.

4) *Le chondriome* : Il révèle un polymorphisme sans doute lié aux divers stades du cycle évolutif (secrétion et excrétion).

5) *Appareil de Golgi* : mis en évidence par les méthodes de CAJAL et de DA FANO, il a montré ses variations habituelles : tantôt un type condensé, localisé dans la zone endoplasmique au voisinage immédiat du noyau, tantôt un type allongé ou dispersé.

6) *Glycogène* : Il fait généralement défaut dans les tumeurs interstitielles à éléments glandulaires différenciés ; mais il peut se développer dans les tumeurs dédifférenciées à accroissement rapide.

CHAPITRE III

La signification de la glande interstitielle et sa place dans la classification des tissus

L'étude des tumeurs aura une grande importance pour certains problèmes restés longtemps discutés, relatifs à l'histogenèse et à l'embryologie générale du tissu interstitiel. C'est surtout par l'étude des tumeurs du chien qu'ils ont pu être posés et pour la plupart résolus par les études de PEYRON. Il est utile de se reporter aux figures données dans la monographie de SALOMON.

I. Morphologie générale épithéliale (fig. 12 bis, 15 bis, 15 ter, 15 quarto).

Nous avons vu comment les tumeurs, dès le stade II, la restituent avec une extraordinaire netteté, et combien la distinction est facile, avec les néoplasies, des trois lignées fibroblastique, histiocytaire et adipeuse. Or, de nombreux histologistes dans leurs études de l'interstitielle normale, avaient décrit sa genèse aux dépens de l'une ou de l'autre de ces trois variétés. Il est évident, comme le souligne PEYRON, qu'ils n'avaient entrevu qu'une apparence fausse ou transitoire et une partie seulement des évolutions de ce curieux tissu.

Les stades de début de la tumeur bilatérale obtenue expérimentalement dans le testicule du rat, après injection de tissu de léprome humain (voir Livre III, chapitre III), présentent un intérêt spécial pour élucider la question de l'origine des tumeurs. On verra, en effet, que les éléments de type histiocytaire, mêlés chez le rat et la souris à l'interstitielle normale, ne paraissent pas participer à la genèse des petits nodules perlés caractéristiques qui représentent le premier stade histologique de la néoformation. On peut constater, sur le côté droit de la figure 30, que ces histiocytes bourrés de grains bleus (après coloration vitale par le bleu trypan) sont plus volumineux que les petits éléments néoplasiques jeunes et restent localisés à la périphérie du nodule.

Deux explications de ce faciès épithélial peuvent être apportées.

a) La première a été donnée par le professeur MASSON. Dans l'étude de son cas fondamental, qu'il a publié avec SENCERT, il s'exprime comme suit :

« CHEVASSU, tout en reconnaissant l'aspect épithélial de la tumeur interstitielle, ne se résout pas à l'appeler épithélioma, en raison de son origine conjonctive. A notre avis, ce scrupule n'a pas de raison d'être,

car seul l'état histophysiologique actuel des constituants d'un néoplasme doit déterminer le nom de celui-ci. Si une tumeur issue de cellules épithéliales à une structure de sarcome, nous l'appellerons sarcome. Si une tumeur de souche mésoblastique a une structure épithéliale, nous l'appellerons épithélioma. »

A. PEYRON, tout en considérant que cette interprétation est rationnelle, pense qu'il faut recourir à d'autres arguments pour expliquer l'air de famille avec les tumeurs du cortex surrénal d'une part, de l'autre avec les tumeurs de la glande interstitielle ovarienne.

b) La notion générale morphogénique, que les études de PEYRON ainsi que celles de MASSON ont mises en évidence dans l'histogenèse générale des tumeurs, est que la néoformation d'un tissu adulte peut, au cours de sa différenciation, restituer, récupérer ou même amplifier les caractères morphologiques fondamentaux, fœtaux ou même embryonnaires, de l'ébauche organoïde correspondante.

Dans cette conception, l'origine embryologique commune des deux tissus : cortico-surrénal et interstitiel aux dépens du mésothélium coelomique, passe au premier plan. Il est évident que l'aspect spécial parfois protéiforme de l'interstitielle mâle de l'adulte (connexions avec les vaisseaux et avec des histiocytes prenant les colorants vitaux) lui est imposé par une série de flexions morphologiques qu'elle a subies ; mais dès que la transformation néoplasique la soustrait à l'action de ces facteurs acquis, elle peut reprendre une morphologie néoplasique de type épithélio-coelomique sans perdre nécessairement ou immédiatement sa structure endocrinienne. Telle elle la conclusion à laquelle a été conduit PEYRON par l'étude de nombreuses tumeurs du chien.

Il remarque d'autre part que les tumeurs de la glande interstitielle de l'ovaire peuvent bien montrer une morphologie endocrine (1). Mais on n'y constate jamais la réapparition des cordons épithéliaux à éléments prismatiques et cylindriques ou celle des végétations papillifères. Cette différence des deux morphologies néoplasiques serait liée précisément au fait que la lignée souche provient ici d'une différenciation tardive du mésenchyme ovarien ou même de la granulosa (en cas d'atrésie) et qu'elle a subi des flexions morphogènes trop nombreuses ou prolongées ne permettant pas le retour aux types épithélio-coelomiques initiaux.

Telles sont les deux interprétations jusqu'ici apportées pour expliquer le faciès épithélial. Le première, celle de MASSON, est d'ordre à

(1) Dans le cas de PETIT, PEYRON, COCU, observé chez une chatte et décrit dans les bulletins de l'association Française du Cancer (nov. 1925) les massifs néoplasiques montrent des cavités glanduliformes d'aspect thyroïdien.

la fois morphologique et dynamique, la deuxième, due à PEYRON, est d'ordre embryologique, mais il n'y a pas lieu de les opposer l'une à l'autre, car elles se complètent mutuellement.

II. La dédifférenciation.

Cette notion fondamentale a été apportée à propos des cultures de tissus par CHAMPY. Divers histologistes, en particulier le professeur BOUIN, ont contesté sa réalité ou certaines de ses applications dans l'étude des cultures et celle des tumeurs. Or, l'étude de nos tumeurs en apporte une confirmation des plus nettes, puisque nous avons vu réapparaître le potentiel de la lignée mésothéliale qu'on avait cru à tort, pendant longtemps, être spécial aux cordons de l'épithélioma séminifère.

III. La métaplasie interstitielle du tissu séminifère (fig. 16, 17, 18).

Les recherches de PEYRON viennent de mettre en évidence, dans l'organogénie normale ou tératologique des glandes génitales, ainsi que dans leurs tumeurs, la genèse d'éléments interstitiels aux dépens du mésothélium coelomique ou des cordons génitaux qui en dérivent.

1° *Dans l'ontogénie normale*, le poulet avait déjà donné lieu à une série d'observations établissant que certains éléments interstitiels dans le testicule (BENOIT) comme dans l'ovaire (BRODE) prennent naissance non dans le mésenchyme mais dans les cordons génitaux eux-mêmes. PEYRON (196) a observé le même fait dans la glande interstitielle temporaire de l'ovaire fœtal de la jument. Dès le début de ses recherches en collaboration avec CORSY il a constaté que cette volumineuse glande, qui correspond aux cordons médullaires des autres mammifères, provient d'une transformation endocrine s'effectuant progressivement et successivement aux dépens des cordons médullaires puis corticaux. KOHN (194) dont le mémoire est postérieur, a également observé le fait. Mais il reconnaît que son matériel restreint (5 fœtus de 8 1/2 à 37 cm.) ne lui a pas permis de reconstituer tous les stades. PEYRON et CORSY, au contraire, ont pu les suivre complètement sur plusieurs centaines d'embryons et de fœtus à l'aide de méthodes cytologiques convergentes dont le matériel de KOHN n'avait pas permis l'emploi. Dans l'ovaire de la taupe, l'histogénèse du volumineux blastème issu des cordons médullaires (TOURNOUX 1904) paraît devoir être repris d'après les données précédentes.

2° **TUMEURS DU TESTICULE** : PEYRON a décrit antérieurement dans certains cas d'épithélioma séminifère du testicule chez le chien (avec VERGE et GORET) et chez le cheval, une transformation de même ordre. A la périphérie des massifs néoplasiques, on peut suivre l'individualisation d'éléments d'architecture spongieuse dont les techniques cytologiques (PARAT, CAJAL, DA FANO) révèlent la nature interstitielle. Les figures 16, 17, 18 montrent ces éléments qui font progressivement hernie, refoulant la membrane basale, et s'incorporant finalement au stroma à côté des autres éléments interstitiels déjà en place.

3° TUMEURS MASCULINISANTES DE L'OVAIRE : On désigne sous le nom d'arrhénoblastomes des tumeurs ovariennes développées chez des femmes de vie génitale jusqu'alors normale, et qui entraîne l'apparition d'une série de troubles divers (aménorrhée, virilisme, barbe, etc...) que l'ablation de la tumeur fait disparaître définitivement.

Ce type néoplasique est caractérisé par une morphologie polymorphe (microkystes, travées épithéliales, nappes diffuses) avec, par place, des



FIG. 16. — Epithélioma séminifère du testicule du chien. Méthode de PARAT-VOLKONSKI pour le chondriome. Deux massifs néoplasiques voisins, constitués d'éléments sertoliformes à chondriome filamenteux à peine visible, montrent à leur périphérie des éléments en voie de transformation interstitielle ; sur le côté droit, en haut, on en reconnaît deux en cours de pénétration dans le stroma ; en bas, un autre lui est déjà incorporé. (fig. empruntée à PEYRON (*C.R. Rev. Soc. Biologie*, 7 février 1941).

éléments interstitiels mâles plus ou moins reconnaissables; il paraît issu d'une poussée mâle primitive ou secondaire de l'épithélium germinatif de l'ovaire; son action endocrinienne masculinisante est également liée à un processus de métaplasie interstitielle; mais cette dernière est ici plus irrégulière dans sa topographie et souvent consécutive à l'effilochage de travées épithéliales.



FIG. 17. — Epithélioma séminifère du chien, vue au fort grossissement de la périphérie d'un massif néoplasique. On y observe la métaplasie interstitielle des éléments néoplasiques situés au contact du stroma conjonctif. Le côté droit de la figure montre les éléments du séminome pourvu d'un chondriome mixte : nombreux filaments et granulations. Sur le côté gauche, on reconnaît deux éléments en voie de transformation interstitielle, les filaments ont complètement disparu et font place à l'architecture vacuolaire et aux granulations caractéristiques de la cellule interstitielle. L'hypothèse d'une migration des éléments conjonctifs ou interstitiels venus du stroma est écartée par l'existence des formes de transition. Méthode de PARAT-VOLKONSKY pour le chondriome.

4° GONADE DU FREE-MARTIN : PEYRON a suivi avec DRIEUX l'histogénèse de la malformation ovarienne (sur 66 fœtus de 13 à 95_{mm}) ; ils ont pu observer deux faits qui avaient échappé aux études initiales de LILLIE et qui présentent une importance capitale pour l'endocrinologie de la malformation : a) transformation des cordons médullaires primitifs en blastème interstitiel diffus remanié par les vaisseaux. b) processus identique aux dépens de poussées mâles secondaires, et d'ailleurs inconstantes, de l'épithélium germinatif.

Cette métaplasie interstitielle du tissu séminifère réapparaît peut-être chez l'adulte au cours des greffes, des régénérations post-traumatiques

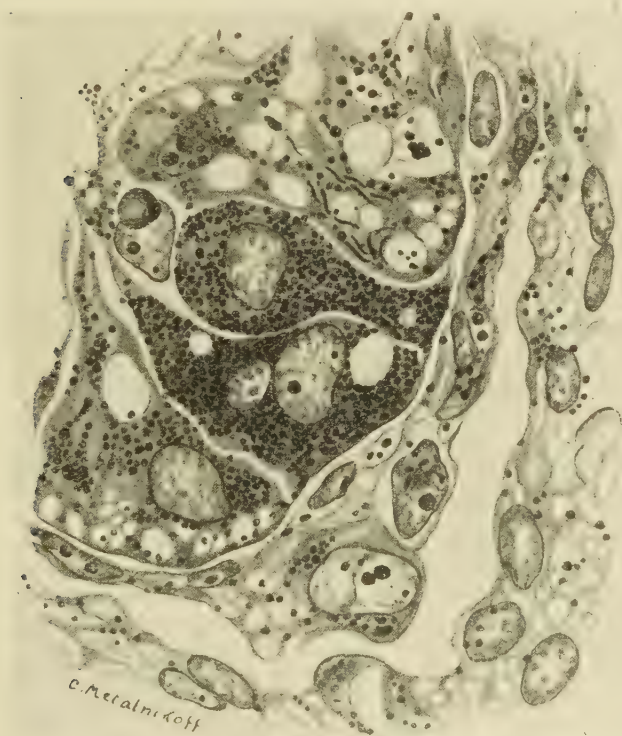


FIG. 18. — Séminome du chien. Cas différent de celui de la fig. 12. Méthode de PARAT-VOLKONSKY. La figure montre un massif séminifère en rapport avec un capillaire sanguin (côté droit de la figure). La partie supérieure du massif montre un chondriome d'aspect mixte (filaments et grains). Au contraire, la partie inférieure et surtout le segment moyen montrent des éléments en voie de métaplasie interstitielle exclusivement constitués de grains et qui présentent des vacuoles dans la partie du corps cellulaire en rapport avec le capillaire (pôle d'excrétion).

(PELLEGRINI) (195), de l'ischémie, mais à vrai dire elle n'y a pas encore été établie de façon incontestable. Dans l'ischémie elle est particulièrement difficile à démontrer, ordinairement temporaire, souvent masquée ou simulée par des phénomènes dégénératifs macrophagiques. Au contraire, certains cas favorables d'épithélioma séminifère, la restituent avec toute la durée et la netteté désirables.

PEYRON souligne qu'il a été amené à la démonstration générale de ce processus par les conceptions embryologiques générales de son maître VIALLETON. L'éminent embryologiste de Montpellier soutenait que les ébauches organoïdes fondamentales édifient elles-mêmes leurs éléments annexiels ou trophiques. On sait que deux exemples typiques en sont donnés par la genèse de la névroglie aux dépens des ébauches neuro-embryonnaires, et celle des paragangliomes aux dépens des ébauches du système nerveux sympathique. On peut y ajouter celui de la glande sympathicotrope envisagée plus loin.

CHAPITRE IV

CAS MIXTES

Hyperplasie ou tumeur de l'interstitielle associée à une néoformation d'origine différente

A) CHEZ L'HOMME : Les observations sont exceptionnelles. Nous ne trouvons à signaler que le cas de LE CHUITON et PENNANEACH résumé plus haut. L'hyperplasie interstitielle dans les embryomes avec formations chorioplacentaires, envisagée au Livre III, est plutôt une réaction fonctionnelle de nature hormonique. Mais dans certains cas, cette hyperplasie interstitielle prend l'allure d'une tumeur distincte. Le professeur MASSON (communication orale à PEYRON) a étudié le cas particulièrement intéressant d'un embryome d'origine traumatique développé chez un pompier canadien. La tumeur est un embryome compliqué secondairement d'un épithélioma séminifère, avec des plages étendues de néoformation interstitielle.

B) CHEZ LE CHIEN : Les nodules mixtes sont plus fréquents. En particulier chez les vieux animaux, les proliférations associées des deux tissus séminifère et interstitiel s'observent sous une forme variable. a) La plus commune est l'existence de petits foyers pluricentriques de séminome au milieu de zones étendues de prolifération interstitielle au stade I et II. Dans les cas de cet ordre, les nodules interstitiels disparaissent secondairement à la suite de l'accroissement prépondérant du séminome et on ne les retrouve plus dans les séminomes avancés. Il y a toutefois des exceptions, par exemple une volumineuse tumeur extirpée par Cocu et examinée au laboratoire d'A. PEYRON est constituée d'une part par un séminome encapsulé d'ailleurs malin et, de l'autre, par une tumeur interstitielle du type III, également encapsulée, située à l'extrémité opposée. De même, on peut rencontrer des cas de tumeurs bilatérales dans lesquelles la variété de néoformation qui prédomine d'un côté est au contraire moins avancée de l'autre. b) Une variété beaucoup plus rare, mais d'un grand intérêt a été mise en évidence par PEYRON. C'est celle dans laquelle l'hyperplasie interstitielle s'accroît par adjonction progressive d'éléments séminifères ayant subi la transformation interstitielle.

C) CHEZ LE CHEVAL AGÉ : On retrouve souvent dans l'épithélioma séminifère, ainsi que dans les nodules de régénération et d'adénome qui le précèdent, des plages plus ou moins étendues d'interstitielle. On se reportera pour la question à la monographie de JACQUART. Il s'agit ordinairement des stades de début de la prolifération séminifère, représentée par un blastème indifférencié, d'analyse histologique difficile, mêlé à des éléments interstitiels ; ces derniers sont parfois consécutifs à sa métaplasie, qui est d'ailleurs très difficile à mettre ici en évidence.

CHAPITRE V

NATURE ENDOCRINE DE L'INTERSTITIELLE DANS SES TUMEURS

Pour la discussion relative au rôle endocrine de l'interstitielle normale, on se reportera au chapitre X de la monographie de SALOMON. La position du problème n'a pas beaucoup changé depuis cette époque. Nous nous bornerons ici à envisager les tumeurs. Leur action endocrine est établie à la fois par les caractères cytologiques et morphologiques et par les effets physiologiques.

A) **Cytologie** : L'absence de pigments et la présence de cristalloïdes sont deux caractères importants pour établir la différenciation sécrétoire d'un tissu interstitiel jeune, en pleine activité. MASSON, dans l'étude de son cas fondamental, déclare que l'absence du pigment et du cristalloïde :

« N'a qu'une importance médiocre pour le diagnostic, car ces deux variétés d'enclaves cytoplasmiques n'appartiennent à l'état normal qu'aux cellules interstitielles vieilles. »

En fait, cette opinion, que certaines tumeurs humaines ne contredisent pas nettement, n'est pas confirmée par l'étude des tumeurs du chien.

Les cristalloïdes ont d'ailleurs été retrouvés par PEYRON dans un des deux cas des tumeurs humaines de l'enfance, celui de NICHOLSON ; nous n'envisagerons pas les variations du chondriome par rapport aux vacuoles et aux graisses, non plus que celles de l'appareil de GOLGI et leurs rapports avec les variations de polarité cellulaire ; car il s'agit de questions difficiles pour nous, d'ailleurs discutées, et d'autre part, ces modifications sont impossibles à apprécier sur le matériel anatomoclinique habituel.

B) **Morphologie générale** : L'ensemble des dispositions, en particulier les rapports des capillaires sanguins et du parenchyme néoplasique, permettent à eux seuls d'affirmer le passage dans les vaisseaux sanguins d'une substance à action endocrine. En effet, l'identité de la morphologie avec celle des autres glandes endocrines ou de leurs tumeurs, est évidente.

On ne retrouve pas, d'autre part, des particularités favorables à l'hypothèse d'une excrétion dans les voies lymphatiques. On sait que KUMITA l'envisageait pour la surrénale et que REINKE pour l'interstitielle, admettait la dissolution de cristalloïdes dans la lymphe.

Il faut souligner que le caractère peut être le plus important en faveur de l'existence d'une hormone spéciale à l'interstitielle, est le développement des cristalloïdes de REINKE en l'absence complète du tissu séminifère. Ce dernier fait n'est pas favorable à l'hypothèse d'une eau-mère ou hormone primitive dont l'élaboration commencerait à l'intérieur des tubes. Il faut d'ailleurs reconnaître que la même argumentation peut s'appliquer au tissu de l'épithélioma séminifère, dans lequel les cristalloïdes de type gonial et sertolien, mis en évidence par PEYRON chez le chien, peuvent se développer en l'absence complète du tissu interstitiel dans le voisinage.

SALOMON s'est attaché, sur son matériel du chien, à faire, en même temps qu'un prélèvement histologique, un extrait acétonique de la tumeur pour pouvoir apprécier son action endocrine. Cette partie de ses recherches n'est pas encore achevée. Il est évident que le volume de certaines tumeurs du chien devrait permettre d'isoler à l'état de pureté l'hormone interstitielle et de la comparer avec les diverses variétés d'hormones mâles du commerce, obtenues soit par voie synthétique, soit en partant des extraits du testicule total.

C) Retentissement physiologique.

1) CHEZ L'ENFANT : Le groupe de faits de valeur démonstrative la plus nette est celui des tumeurs de l'enfance avec puberté précoce, dont les observations vont certainement se multiplier. Elles apportent une preuve irréfutable de l'action hormonique morphogène exercée par le tissu interstitiel seul, à l'exclusion du tissu séminifère. En effet ce dernier, dans le cas de ROWLANDS, ne montre, du moins dans le testicule opéré, aucun signe d'activité spéciale ou anormale par rapport à l'âge du sujet ; les tubes seraient même atrophiés en certains points. Dans le cas de STEWART, la différenciation des tubes est un peu plus marquée que du côté sain mais ne va pas jusqu'à la spermatogenèse complète. Il est évident que ces modifications, même si elles jouent secondairement un rôle, n'ont pas déclenché l'hyperactivité hormonique. On peut en dire autant pour le rôle éventuel des hormones hypophysaires qui ne saurait être retenu comme facteur primitif dans les deux tumeurs ; en effet, l'extirpation a été suivie d'une régression des phénomènes anormaux de croissance : (pénis et poils du pubis dans le cas STEWART, taille restée presque stationnaire pendant deux ans dans le cas de ROWLANDS).

2) CHEZ LES ADULTES : Les modifications hormoniques doivent être recherchées au niveau de la mamelle et de la prostate. Jusqu'ici, les

documents font défaut chez l'homme. Le cas curieux de MONATSCHIKIN : tumeur interstitielle avec gynécomastie est d'interprétation difficile ; c'est seulement chez le chien que des observations intéressantes ont été faites.

HALLER signale la gynécomastie dans une tumeur offrant l'aspect d'un myxosarcome et qui représente sûrement un séminome ; 7 des mamelles sur 8 étaient hypertrophiées. GREULICH et BURFORD (178), dans 3 cas que résume l'étude de SALOMON, notent la coexistence du séminome, d'une gynécomastie, d'une métaplasie épidermoïde de la prostate (triplée de volume dans un des cas). Dans 2 des cas les animaux attiraient les mâles à la façon d'une chienne en chaleur, et dans l'un d'eux à la suite de l'extirpation, cette attraction fit place à des réactions hostiles. D'autre part, ces deux chiens montrèrent une chute de poils et une pigmentation anormale de la peau (région ventrale et latérale de l'abdomen) que les auteurs attribuent à une insuffisance surrénale

Cette gynécomastie avec hypertrophie prostatique analogue à celle du prostatisme sénile, peut s'expliquer en admettant que le développement du séminome abaisse le taux des hormones mâles.

La question a été poussée encore plus loin par les études de ZUCKERMANN et McKEOWN (186 *bis*), qui ont recherché les facteurs endocrines de l'hypertrophie prostatique chez 243 chiens, dont 35 présentaient une tumeur testiculaire ; 3 de ces cas correspondent à une tumeur de l'interstitielle. La prostate y était normale ou involuée, les auteurs en concluent qu'il ne devait pas y avoir un excès d'hormones mâles (opinion discutable et probablement inexacte.)

Les 33 séminomes sont répartis arbitrairement par ces auteurs (peu familiarisés avec l'histo-pathologie) en deux groupes : séminome proprement dit, ne provenant pas du tissu sertolien, et adéno-carcinome d'origine sertolienne. PEYRON considère cette distinction d'origine comme complètement inexacte, mais à la rigueur le dualisme, même s'il n'est que relatif, pourrait correspondre à des différences réelles liées par exemple au degré inégal de différenciation ; ou encore à la métaplasie interstitielle inconstante mise en évidence par PEYRON.

Quoi qu'il en soit, les 17 cas de séminomes montrent une prostate normale ou hyperplasiée dans 15, et involuée dans 2 ; le taux des hormones mâles serait donc normal, *hypothèse discutable et probablement inexacte.*

Dans le deuxième groupe (15 adéno-carcinomes) aucun ne s'accompagne d'hyperplasie prostatique ; on trouve une involution atrophique dans 6, épithélioma dans un cas, et dans 6 autres une métaplasie épidermoïde que les auteurs rapportent à une hormone femelle élaborée par les cellules de Sertoli, homologues, des cellules de la granulosa.

Dans ce deuxième groupe, les auteurs tirent de l'absence de l'hypertrophie prostatique la conclusion qu'il n'y a pas d'excès d'hormones mâles, déduction également inexacte. Ils notent, d'autre part, d'après PARKES, que les séminomes des oiseaux n'exerceraient aucune action hormonique mâle ou femelle. Ce fait est sans doute exact, comme le confirme le professeur CHAMPY, qui a étudié particulièrement cette variété de séminome issue de régénération ; mais, en réalité, il n'a rien à voir avec leur conception dualiste inexacte. Il semble que cette dernière leur ait été suggérée par les études des auteurs danois BANG et HAMBURGER (1 bis) sur les tumeurs du testicule humain.

Ces derniers documents, très importants en raison de la technique minutieuse avec laquelle les réactions de ASCHEIM-ZONDER ont été pratiquées, ont malheureusement leur valeur diminuée par la confusion histologique souvent commise entre séminome et embryome, et devront de ce fait être révisés. (M. PEYRON, qui a examiné les préparations, insiste sur ce fait).

CHAPITRE VI

LES SURRENALES ACCESSOIRES

La question des tumeurs des surrénales accessoires juxta ou intra-testiculaires est actuellement en pleine révision et il va en être de même pour l'ovaire.

LES TUMEURS INTERSTITIELLES DU CHIEN ont pu être comparées avec la curieuse tumeur expérimentale obtenue par LACASSAGNE (200) chez le lapin à la suite d'injections de dibenzanthracène.

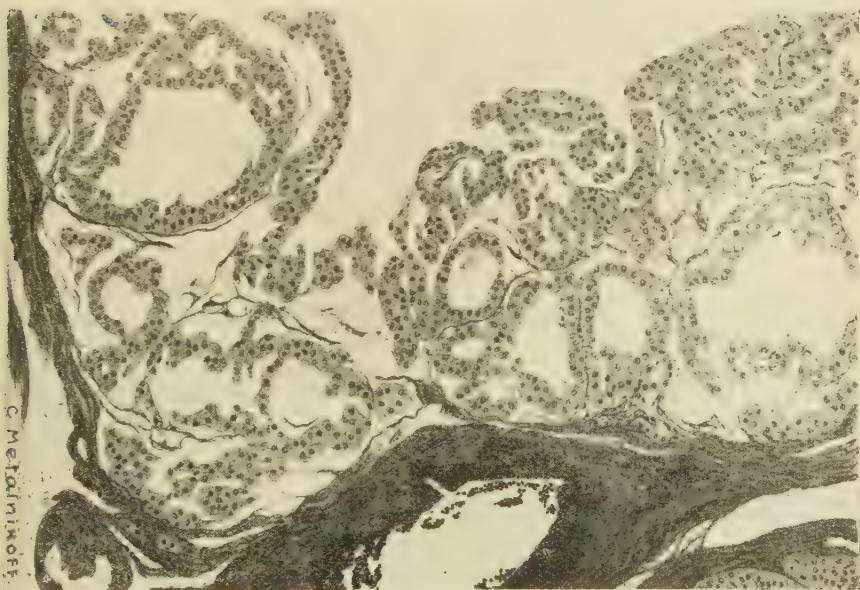


FIG. 19. — Vue d'ensemble de la tumeur expérimentalement produite chez un lapin, par LACASSAGNE et NYKA, à l'aide d'injections de dibenzanthracène.

Le point figuré est pris dans la métastase pulmonaire ; on y reconnaît les cavités glanduliformes homologues de celles des tumeurs de l'interstitielle.

Il s'agit d'une tumeur provoquée par des injections de dibenzenthraène ; des six mâles injectés dans le testicule, un seul développa une tumeur qui apparut d'ailleurs assez rapidement après six injections (du 29 juin au 15 octobre) et atteignit le 17 décembre 7 cm. 4 ; on fit une ablation incomplète suivie d'un essai de greffe négatif. Animal cachectique, sacrifié le 16 juin ; tumeur du volume d'une mandarine, envahissement des ganglions préaortiques ; grosse métastase au hile pulmonaire gauche, dans les poumons apparence granulique due à de petites métastases punctiformes.

Histologiquement, la tumeur présente l'aspect d'une glande endocrine : travées séparées par des capillaires sinusoides et constituées de grandes cellules claires à cytoplasme spongieux ; par places, on trouve des vésicules à paroi unistratifiée et à contenu colloïde. *La nature de cette tumeur était restée longtemps incertaine.* LACASSAGNE et NYKA ont été amenés à la rattacher finalement, faute d'une meilleure explication, à la cortico-surrénale accessoire de l'épididyme, et ils firent, dans ce but, des recherches sur la topographie et la structure de surrénales accessoires juxta-épididymaires. Mais il convient d'envisager d'abord la topographie générale des diverses surrénales corticales accessoires chez l'homme et chez les animaux.

Les localisations diverses des surrénales hétérotopiques signalées depuis MARCHAND sont les suivantes : pôle inférieur du rein, trajet de l'artère spermatique interne, muscle psoasiliaque, plexus solaire, mesocolon, lobe droit du foie, pancréas, rete testis et paradidyme ; chez la femme, ligament large, trompe de Fallope, ovaire.

Certaines localisations méritent une mention spéciale :

1° *Sur le rein* on observe parfois des petits nodules d'aspect cortical à l'intérieur de la capsule du rein. Les recherches d'HANSEMAN, d'ULRICH, de KELLY, de STOERK (1908), de DUNN (*J. of. Path.* 1913) confirment leur présence une fois sur 20 et leurs connexions parfois intimes avec le parenchyme rénal, sans interposition de capsule fibreuse. Toutefois GLYNN (213) a fait des recherches complètement négatives sur 1.500 reins ; BRITES (*Folia anatomica, univers, conimbrig.* 1935) trouve 10 nodules sur 376 sujets.

WILSON et WILLIS (*J. Méd. Res. Janv.* 1911) soulignent leur rareté* à l'intérieur de la capsule du rein et croient que les kystes papillifères et les hypernéphromes qu'on leur attribue proviendrait plutôt des vestiges du blastème métanéphrique fœtal. On observe des hypernéphromes extra-rénaux développés dans le tissu rétropéritonéal, par exemple ceux de GRIEP (*Zentralbl. f. Chir.* t. 62, p. 3026, 1935) de MICHEJDA (*Zentralbl. idem.* p. 1163), de KAPITANOFF (*id.*, t. 62, p. 3028), de d'ACCINI (*Zentralbl. f. Gynaek.*, 1932, t. 56, p. 1694) : dans ce dernier cas, la tumeur était près de l'uretère. La topographie de ces tumeurs ne saurait suffire à les rapporter à une cortico-surrénale hétérotopique, et on sait aujourd'hui que la structure des hypernéphromes n'est pas identique à celle des cortico-surrénalomes.

2° *Au niveau du foie*, la présence de petits nodules surrénaux sur les faces antérieures et postérieures de l'organe a fait l'objet d'observations probantes de SCHMORL (1891), de RADASCH (1902), de WELLER (*Ann. J. of Med. Sc.* mai 1925), mais la plupart des tumeurs qu'on leur attribue sont en réalité d'origine hépatique. Il faut noter cependant l'aspect spécial de celui de PATRASSI (*Centralbl. f. allg. Path., u. path. Anat.*, tome 55, p. 241, 1932) ; MASON et SPESE (*Ann. of Surgery*, t. 97, p. 150, 1933), ont reconnu, chez un enfant de 17 mois, une tumeur de 8 cm. de diamètre situé à la face inférieure du lobe droit offrant des aspect surrénaux et qui ont entraîné cinq ans après de la précocité sexuelle et une généralisation viscérale. Pas de vérification à l'autopsie.

3° *Au niveau du mesentère et du mesocolon* certains kystes avaient été rapportés à des surrenales accessoires mais les tumeurs étaient peu connues: KOLODNY (*J.A.M.A.*, 1934, t. 102, p. 925), vient d'apporter un cas fondamental (f. 37 ans), dans lequel la tumeur développée dans le mesocolon transverse et adhérente à l'estomac avait entraîné un syndrome complet de masculinisation qui disparut après l'extirpation. La mort survint sept mois après par métastases pulmonaires.

4° *Sur le cordon et l'épididyme*, les nodules sont signalés depuis longtemps au voisinage des vaisseaux spermaticques et sur la queue de l'épididyme. WIESEL, sur 15 paires de testicules de nouveaux-nés les trouve dans 23 des 30 gonades, mais ils avaient disparu dans 15 paires de testicules d'enfants, âgés de plus d'un an.

MC LENNAN (*Surgery*, 1939, p. 387, t. 19), retrouve des nodules chez des enfants en examinant les sacs herniaires de 700 opérations (dont 660 garçons) ; mais il ne les voit jamais chez l'adulte.

5° *Testicule*. MEYER (219) (1908) décrit un nodule sous l'albuginée d'un fœtus, mais comme il s'agit d'ectopie, on pourrait penser à l'interstitielle. BERGER (*Arch. d'Anat. microscopique* 1936, t. 32, p. 315), indique, sans précisions sur le siège, qu'il a trouvé 3 fois un nodule testiculaire.

NELSON (*Arch. of Path.*, juin 1939), trouve dix nodules dans le cordon ou au voisinage du testicule chez des nouveaux-nés et des adultes. Ils siègent les uns, au voisinage du rete, les autres sur l'albuginée ou à sa face interne ; six présentent des signes d'involution. NELSON décrit d'autre part un nodule de 17 mm. de diamètre représentant une petite tumeur extirpée sur un sujet de 35 ans et qui n'était séparé que par une mince capsule du parenchyme séminifère.

CHAMPY (*C.R. Soc. Biol.*, 14 fév. 1931), décrit des inclusions surrénales au niveau du testicule chez le chat et chez le coq.

CAILLIAU (*Soc. Anat.*, 11 janvier 1934), a observé entre le testicule et l'épididyme une surrénale hétérotopique pourvue des 2 zones surrénales et médullaire.

Le nodule cortico-surrénal de l'épididyme a fait l'objet des investigations successives de MARCHAND (201) (1883), DAGONET (197) (1885), PILLET (202) (1881), FRIEDLAND (198) (1895), WIESEL (204) (1898-99), REGAUD (203) (1899). Ce dernier, les décrit chez le lapin, mais ne peut établir s'il est constant ou anormal.

LACASSAGNE et NYKA sur 10 lapins mâles adultes trouvent le nodule constant sur la face postero-inférieure de la tête de l'épididyme au niveau de la jonction ses canaux efférents et du rete. 5 fois à gauche, 4 à droite et bilatéral dans un cas. Sur 10 femelles, il siégeait sur 8 à droite, sur une à gauche, et sur une des 2 côtés.

Selon WIESEL chez l'homme à la naissance, le nodule existe dans 76 % des cas. Parfois bilatéral, il a un diamètre de 0,5 à 2 mm., siège près de l'union du canal épидидymaire et du déférent et montre des éléments du type de la glomérulée et de la fasciculée. Son involution rapide ne laisse qu'un reliquat fibreux chez l'enfant et l'adulte. Des cas de persistance anormale du nodule ont été signalés par MOSTO et TRABUCCO. (*Rev. argent. de urol.*, 1933, t. 2, p. 313), et par MARSELLA (*Arch. ital. di urol.* 1934, t. 11, p. 281)).

Quoi qu'il en soit, et pour revenir à la curieuse tumeur de LACASSAGNE, un de ses caractères qui avait paru être en faveur de l'origine cortico-surrénale était la présence de cavités glanduliformes au sein des massifs néoplasiques. *Or, c'est précisément là une disposition caractéristique des tumeurs interstitielles.* D'autre part, il semble paradoxal que les injections successives de dibenzanthracène aient atteint exclusivement le nodule surrénal épидидymaire. La tumeur de LACASSAGNE et NYKA pourrait donc être en réalité le premier exemple de tumeur de l'interstitielle expérimentalement obtenue à l'aide des carbures cancérogènes. Mais la preuve en est difficile à donner, en raison précisément des tendances évolutives communes du cortex et de l'interstitielle. Il faut donc attendre des cas nouveaux de tumeurs issues de ce nodule surrénal épидидymaire, pour pouvoir se prononcer. Il va de soi que ces divergences éventuelles sur l'origine de la tumeur obtenue par LACASSAGNE ne diminuent en rien son intérêt expérimental. Nous remercions vivement le Directeur de l'Institut du Radium qui a bien voulu nous permettre d'en faire reproduire les dispositions histologiques (fig. 19).

JUNGANO (199) a publié un cas intéressant de tumeur ectopique bilatérale qu'il rattache à une hétérotopie surrénale, mais dont la révision devra être faite. En somme, même si l'existence éventuelle des tumeurs des cortico-surrénales accessoires épидидymaires doit être confirmée, *on peut déjà considérer que les tumeurs intra-testiculaires rapportées à une surrénale hétérotopique sont en réalité d'origine interstitielle.* M. PEYRON nous a montré à l'appui de cette opinion deux nodules intra-testiculaires du volume d'un pois, prélevés sur deux chevaux, par BLANCHARD.

Le premier montre un faciès surrénal curieux : l'architecture spongieuse intéressant tout le cytoplasme a fait disparaître presque complètement l'endoplasme périmoléculaire; d'autre part, les éléments néoplasiques sont groupés en cordons parfois sinueux ou incurvés rappelant ceux de la zone glomérulée. Ils sont constitués d'éléments aplatis, discoïdes, étroit-

tement juxtaposés et on y retrouve après fixation au Boum tous les stades d'une différenciation en apparence surrénale, depuis le stade initial à cytoplasme dense, jusqu'à l'aspect spongieux.

PEYRON et BLANCHARD avaient longtemps considéré ce nodule comme une hétérotopie de cortex surrénal jusqu'au jour où un second nodule leur montra la genèse sur place de ces spongiocytes pseudo-surrénaux, aux dépens d'amas interstitiels typiques, les granulations pigmentaires de ces derniers disparaissant par une dédifférenciation rapide.

Nous retrouverons au livre V la question de la coexistence éventuelle de l'hyperplasie interstitielle et de l'hyperplasie surrénale dans les cas de pseudo-hermaphroditisme.

6° Dans l'Utérus, diverses tumeurs ont été rapportées à des cortico-surrénales accessoires, par HARTMANN et PEYRON (*Gynécol. et Obstétrique* 1920),

LUCZYNSKI (*Gynek. Polska*, 1934).

PIERSANTI (*Ateneo parmense*, 1929).

DESNOYERS, MAYER, ISIDOR (*Bull. Soc. d'Obstétrique*, 1933).

HAVLAZEK (*Public. de la Faculté de Brno*, t. XV, 1936).

Mais tous ces cas ne paraissent pas identiques et certains appellent des réserves car les épithéliomes utérins et même les myomes peuvent offrir des aspects hypernéphroïdes.

7° Au niveau du ligament large, les cas de nodules sont nombreux (*Gynécologie*, mai 1929), mais les tumeurs bien étudiées restent rares. L'origine du cas de LE LORIER et ISIDOR (*Soc. Anat.*, Paris, 2 fév. 1933) rapportée à un nodule de substance médullaire reste en réalité incertaine. Celui de BOVIN (*Nord Med. Ark. sect. I*, 1908, vol. 41, p. 15, et *Semaine Médicale* 1910, p. 66), offre un intérêt particulier parce qu'il s'est accompagné de virilisme, f. 19 ans, qui après sa seconde grossesse cesse d'être réglée et présente de l'hirsutisme. A 28 ans on extirpe une volumineuse tumeur de l'ovaire gauche de 8×8,5×5 cm. ayant refoulé et atrophié l'ovaire droit et l'utérus. Elle est molle et jaunâtre à la coupe et sa structure histologique peut correspondre à celle d'un cortico-surrénalome.

8° Ovaire. La première observation est celle de LODI' (*Arch. A. de Biol.*, t. 37, p. 486, 1902). Il trouva des nodules du volume d'un pois à une noisette dans les ovaires d'une femme qui avait été 14 fois enceinte. En fait la présence d'un nodule fibrinoïde dans leur centre ferait plutôt penser à une formation lutéinique.

MARCHETTI (*Virchows Arch. f. path. Anat.*, t. 177, p. 227, 1904), sur 1.200 autopsies, trouve une fois, dans l'ovaire d'une femme adulte, deux petits nodules surrénaliformes.

VARALDO (*Arch. di ostet. e ginec.*, t. 11, p. 725, 1904), signale, chez 3 femmes, un nodule de 5 à 7 mm. de diam. situé chaque fois au voisinage d'un kyste.

JESSUP (*Proc. New-York Path. Soc.*, t. 13, p. 67, 1913), chez une jeune fille de 16 ans, signale, dans le cortex ovarien, une formation dont le segment externe rappelle la glomérulée et le segment interne la fasciculée (pas de figure ni de coloration des graisses).

BERGER trouve du tissu surrénal dans 13 ovaires (pas de détails).

Les tumeurs des Surrénales accessoires juxta ou intra-ovariennes.

Ici, une revision s'impose également, mais la question est encore plus compliquée, en raison de la multiplicité des tissus ovariens dont les tumeurs ont dû être rapportées à tort à un vestige surrénal. La plupart des observations ont été publiées comme hypernéphromes, dénomination défectueuse même pour les tumeurs spéciales du rein, auxquelles elle est ordinairement réservée. Nous allons simplement mentionner la série des cas publiés, en suivant leur ordre chronologique et sans envisager leurs particularités histopathologiques respectives.

ULRICH (1895) : nodules bilatéraux rappelant les surrénales accessoires décrites par MARCHAND (201) (1883) dans les ligaments larges. PÉHAM (233) (1891) (f. 45 ans), applique le premier la dénomination d'hypernéphrome. PICK (225) (1901) (f. 51 ans), tumeur polykystique du hile de l'ovaire, métastases multiples vérifiées à l'autopsie (21 mois plus tard). En fait, il s'agit peut-être d'une tumeur primitive issue du rein ou de la capsule surrénale. MEYER (219) 2 cas (1903-1908). STERNBERG (231) (1906), jeune fille de 18 ans : 2 tumeurs, l'une volumineuse dans l'ovaire gauche, l'autre dans le ligament large du même côté. DEBEVRE et RICHE (208) : cas fondamental, fillette de 4 ans avec syndrome génito-surrénal et puberté précoce déterminée par la tumeur. SCUDDER (230) (1907). PFANNENSTIEL (224) (1908). GAUDIER (212) (1908), syndrome génito-surrénal. GARDNER (211) et Mc-CLEARY (1908). ROSTHORN (227) (1909), tumeur bilatérale. VONWILLER (234) (1911). SALTYKOW (229) (1911). ALAMARTINE et MAURIZOT (205) (1912) (f. 28 ans), tumeur du volume d'une orange dans le ligament large avec nodules ovariens vraisemblablement primitifs. LÉVY DU PAN (217) (1924). DOWNES et KNOX (210) (1924). DELFOUR et LUCIEN (209) (1925). MULLER (220) (1925). ORRU et VOLPE (222) (1926). KOMOCKI (216) (1928). GOUGH (215) (1929). REINERS (226) (1929). MATHIAS (218) (1932). BUTTNER (206) (1934). TURCO (232) (1937). VAN KIRCK et EDWARDS (234 bis) (1939). ROTTINS (228) (1938).

Au total, le nombre de ces tumeurs ovariennes ou juxta-ovarienne d'origine surrénale ou supposée telle, s'élève à 28 au minimum.

Il est vraisemblable qu'il s'agit de cas d'origine différente :

a) L'âge des malades s'échelonne de 3 à 65 ans;

b) Les métastases ne sont signalées que dans les cas suivants : PICK, MEYER, STERNBERG, SCUDDER, DOWNES et KNOX. Beaucoup des autres cas sont nettement bénins;

c) Les rapports initiaux avec l'ovaire ne paraissent pas identiques. Une série d'auteurs : GLYNN (213), NEUMANN, PFANNENSTIEL croient que le nodule initial était situé dans le ligament large et non dans l'ovaire;

d) Divers anatomo-pathologistes considèrent que certains de ces cas sont en réalité des tumeurs issues du corps jaune; d'autres admettent que les tumeurs rapportées à ce dernier proviennent simplement d'une transformation lutéinique d'une tumeur de la granulosa. Cette dernière opinion est soutenue en particulier par SCHILLER et par GEIST (*Am. J. Obst. and Gynec.* 1937, tome 34, p. 1003), par TRAUT et BUTTERWORTH (*Am. J. Obst. and Gynec.* 1937, tome 34, p. 987). Il est à noter toutefois que les cellules du corps jaune si elles renferment des inclusions lipoidiques comme celles du cortex surrénal ne montrent pas les grandes quantités de glycogène qu'on retrouve dans ces hypernéphromes ovariens.

Le professeur TURNBULL (233), directeur de l'Institut d'Anatomie pathologique du London Hospital, et dont l'expérience et l'autorité sont bien connues, s'est attaché à préciser comme suit les éléments du diagnostic histologique différentiel entre les tumeurs d'origine lutéinique et les surrénales accessoires:

1) CARACTÈRES HISTOLOGIQUES : Dans les surrénales accessoires et leurs tumeurs bénignes, les éléments sont acidophiles, de structure spongieuse ou granuleuse, les cellules lutéiniques montreraient un cytoplasme de structure homogène moins acidophile et plutôt basophile (hématéine-éosine); elles ont des dimensions légèrement plus grandes et surtout des variations de forme beaucoup plus marquées (forme allongée, avec topographie parfois radiaire).

2) CONFIGURATION GÉNÉRALE : Le tissu surrénal reproduit parfois les dispositions caractéristiques des zones glomérulée, fasciculée et réticulée. Les cloisons du stroma conjonctivo-vasculaire sont souvent minces et sans vaisseaux, alors que dans le corps jaune on trouve souvent des vaisseaux capillaires élargis. Le corps jaune montre presque toujours une zone centrale fibreuse de stroma fibrinoïde plus ou moins organisé, d'où paraissent irradier les trabécules d'éléments endocrines. Ces travées à orientation centrifuge sont d'autre part, à leur périphérie, dissociées par des travées à orientation centripète, accompagnées de vaisseaux venus du stroma ovarien. Ces éléments périphériques sont d'origine thécalle et généralement plus petits. Toutefois, ces divers caractères distinctifs formulés par TURNBULL ne sont pas toujours applicables lorsqu'il s'agit d'une tumeur lutéinique à éléments différenciés.

Localisations paradoxales. (*Anat. Rec.* tome 12, p. 43, 1917).

MEYER (*Anat. Rec.*, t. 12, p. 43, 1917), trouve, sur la portion spinale de la 11^e paire crânienne, un nodule de 15 mm. sur 8, présentant les 3 zones glomérulée, fasciculée et médullaire.

B) **Chez les animaux**: études initiales de CANALIS (*Internat. Monats. f. Anat.*, 1887, p. 312), qui sur 40 lapins trouve 2 nodules, un de chaque côté sur les veines rénales. WIESEL (1899), observe les nodules sur la moitié des rats, plus souvent chez des animaux en activité sexuelle que chez les jeunes et les vieux.

JAFFE, 1927 (*Arch. Pathology.*, 1927, t. 3, p. 414), trouve seulement les nodules chez 8 % des rats normaux; mais la proportion s'élève à 25 %

après la surrénalectomie bilatérale ; il s'agit toujours de nodule situés près de la surrénale ; il n'en a vu aucun sur le cordon et l'épididyme. Par contre, en examinant sur coupes sérieées le plan rétro-péritonéal des animaux impubères, il trouve des nodules dans 70 %.

MARINE et BAUMANN (*Journ. Metabol. Research.*, 1922, p. 177), chez des lapins, après surrénalectomie trouvent des nodules volumineux dans 70 p. 100.

1° Conclusions générales sur les cortico-surrénales hétérotopiques.

1° FRÉQUENCE. — Elle a été considérablement exagérée par certains auteurs (BENEKE, GOLDZIEHER, EWING) qui ont mal interprété les conclusions d'une étude de SCHMORL indiquant leur présence dans 92 % d'un nombre d'ailleurs considérable de sujets. En réalité, cette statistique s'appliquait surtout aux nodules voisins des surrénales (région du plexus solaire) et les nodules éloignés sont loin d'avoir cette fréquence. NELSON, sur 630 autopsies, trouve seulement cinq nodules sur la capsule du rein, deux sur le cordon, un sur le ligament large, dix dans le cordon au voisinage du testicule.

2° Distribution du tissu androgène dans les surrénales accessoires.

Selon certains auteurs, en particulier GROLLMANN, dont les conceptions seront exposées au Livre V, *ces nodules éloignés de la surrénale seraient constitués d'un tissu d'une variété spéciale de parenchyme cortical*, le tissu androgénique qui disparaît durant l'enfance, sauf dans les cas d'hermaphrodisme ou de syndrome génito-surrénal où il jouerait un rôle actif. Par contre, les surrénales hétérotopiques de nature corticale vraie ou banale se retrouveraient au voisinage de la glande principale et persisteraient toute la vie. GROLLMANN rappelle à ce propos les recherches de WIESEL qui, chez les rats adultes, avait constaté la disparition des nodules, éloignés du premier groupe cité, et l'absence de leur hypertrophie compensatrice, après ablation des surrénales. GROLLMANN (344) voit dans ce fait la confirmation de leur nature androgénique.

Il rappelle d'autre part les études anciennes d'ACHEL assignant à ces formations hétérotopiques, une origine embryologique distincte de celle des nodules accessoires juxta-surrénaux. Il les rattachait à la dégénérescence des tubes wolffiens de l'époophoron et du paroophoron. GROLLMANN incline à accepter ces conclusions, qui ont été en réalité écartées par tous les embryologistes.

En laissant de côté ce dernier point d'importance secondaire, on comprend l'importance que va prendre l'étude des cortico-surrénales accessoires dans la question des tumeurs masculinisantes, et la production des états intersexués (hermaphrodisme vrai ou pseudo-hermaphro-

disme). Ces faits seront discutés au Livre V. C'est un des meilleurs exemples de l'évolution imposé par les progrès de la physiologie aux disciplines anciennes de la morphologie et de la tératologie. *Jusqu'à ces dernières années, la question des surrénales hétérotopiques avait été principalement l'objet des investigations des anatomistes sur des sujets de dissection ; elle fait maintenant partie du domaine de l'endocrinologie.*

3° Nature des tumeurs des Cortico-Surrénales accessoires.

Les cas récents de BOVIN, KOLODNY, MASON et SPEESE, mentionnés plus haut, correspondent indiscutablement au syndrome génito-surrénal. Le premier par la puberté précoce, les deux autres par la masculinisation. Mais la plupart des cas anciens de tumeurs (en particulier ceux assez fréquents chez la femme), qui ont été décrits comme hypernéphromes, sont de nature incertaine et appellent une étude de revision. La plupart d'entre eux n'ont pas été étudiés par l'ensemble des techniques convergentes qui permettent actuellement de distinguer les hypernéphromes ou tumeurs du rein à cellules claires des cortico-surrénalomes proprement dits.

Voici les arguments qui contredisent l'origine surrénale des hypernéphromes, en particulier des cas décrits sous ce nom dans l'ovaire. *a) L'extrême rareté de ces tumeurs hypernéphroïdes dans le ligament large et leur absence complète au niveau du cordon et de l'épididyme qui sont, au contraire, les zones de prédilection des cortico-surrénales accessoires ; b) Le nombre considérable de ces hypernéphromes supposés, décrits à l'intérieur de l'ovaire ou à son hile, alors qu'en ces deux points les surrénales accessoires sont précisément très rares ou font défaut (Etude de GLYNN 213) ; c) L'absence ou extrême rareté, dans ces hypernéphromes, du syndrome génito-surrénal (virilisme ou puberté précoce) dont des cas typiques, s'observent au contraire communément dans les tumeurs du cortex surrénal et dans celles des nodules extra-surrénaux de la variété androgène ; d) Les analogies de certains de ces hypernéphromes ovariens avec les tumeurs issues du corps jaune dont on connaît déjà une série d'exemples bien étudiés :*

VOIGT (1895), SCHALLER et PFORRINGER (1899), SANTI (1902), SANTI (1905), MICHELAZZI (1902), GROUZDEW (1903), SAVAGE (1909), CHRISTIAN (1910), MASABUAU (1913). Pour les cas suivants l'examen est moins complet : WENDELER (1899), EWING (1919). (Bibliographie dans GLYNN pour ces deux séries.) Une troisième série, beaucoup plus démonstrative emprunte son intérêt spécial aux phénomènes de virilisme, elle comprend les cas récents de BINGEL, SELLHEIM (359), COSACESCO-DRAGANESCO (338), ESAU et BOTTNER (341), qu'on retrouvera au livre V.

CHAPITRE VII

LES CELLULES SYMPATHICOTROPES (fig. 20).

BERGER (235) a attiré l'attention sur l'existence dans le hile du testicule et celui de l'ovaire, ainsi que dans le cordon, de cellules particulières, caractérisées par leurs relations intimes avec les nerfs, en particulier avec les cellules de SCHWANN.

BERGER les a mises en évidence dans le testicule où elles s'observent dans la région du rete, l'albuginée et parfois le long du cordon.

Elles sont toujours intra, péri, ou para nerveuses. Elles constitueraient, par leurs caractères cytologiques et histochimiques ainsi que par leur topographie, *un segment extra-testiculaire de l'interstitielle* et se retrouveraient du reste de la même façon au niveau du hile et du rete de l'ovaire.

Il est à noter du reste que dès 1907, BUCURA avait décrit et figuré des éléments certainement identiques en les rattachant au système chromaffine. Il les avait trouvés dans le hile de l'ovaire chez une femme de 55 ans, dont les ovaires avaient été extirpés pour essayer d'arrêter des phénomènes d'ostéomalacie.

De même SCHAFER (manuel d'anatomie microscopique 1912) semble les avoir vus dans le mésovaire. Divers auteurs (BERBLINGER (236), PRIESEL (244), avaient également noté l'existence d'éléments interstitiels extra-parenchymateux au niveau du hile du testicule et de son albuginée. STIEVE (246) et BRACK (237) avaient même décrit leurs cristalloïdes. La majorité des histologistes, en particulier H. DE WINIWARTER, ont objecté à BERGER qu'il s'agissait simplement de cellules chromaffines ou paraganglionnaires individualisées depuis longtemps par KOHN (239) (1903), signalées au niveau du hile des glandes génitales par ASCHOFF (1903) et KOHN, puis étudiées spécialement dans l'ovaire par H. DE WINIWARTER (249) (1910-11 Arch. Biol., t. 25).

Mais BERGER maintient leur distinction d'après les caractères suivants :

a) elles peuvent être en petit nombre, alors que les cellules chromaffines peuvent être en amas volumineux.

b) elles ont souvent des connexions avec les filets nerveux et s'observent soit à leur intérieur, isolées ou en file, soit à leur périphérie, disposées en manchon.

On n'y retrouve pas de corpuscules tactiles (vascularisation peu marquée). Les cellules chromaffines, au contraire, ne s'observent jamais

dans les faisceaux nerveux; elles ont un aspect parenchymateux cellulaire sans aucune fibrille, mais parfois avec des corpuscules tactiles.

c) Les cellules sympathicotropes ont des noyaux avec membrane nette et nucléoles, un cytoplasme grumeleux, sans granulations vraies, souvent en partie spumeux ou lacunaire. La réaction chromaffine reste négative; on y retrouve des lipides et surtout, chez l'adulte, des cristalloïdes. Les cellules chromaffines ont un noyau plus régulier à membrane mince sans nucléole, un cytoplasme avec grains de densité uniforme donnant la réaction chromaffine sans qu'on y observe de lipides ni surtout de cristalloïdes.

L'opinion négative du professeur DE WINIWARTER (249) est partagée par WALLART (247) et Célestino DA COSTA; PAVLOWSKY (243) (1929) qui a étudié seulement l'ovaire ne peut se prononcer nettement. Dans un travail fait à Berlin au laboratoire de Jaffé, après avoir étudié la teneur de ces cellules en lipides, il conteste leur identité avec les cellules de Leydig. Il adopte une position intermédiaire entre BERGER et DE WINIWARTER, conteste la chromaffinité mais admet le lien génétique avec le sympathique.

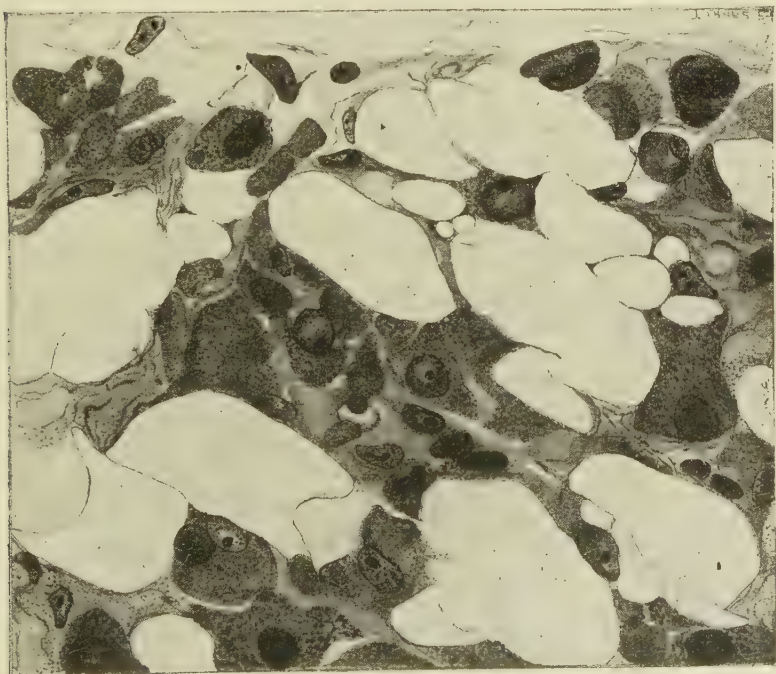


FIG. 20. — Vue d'ensemble d'une partie d'un volumineux amas de tissu sympathicotrope situé à la partie inférieure du cordon à $2\frac{c}{m}$ de la séreuse vaginale dans un cas d'embryome testiculaire. Les cellules sympathicotropes infiltrent le tissu adipeux, elles ont un cytoplasme dense et homogène d'architecture finement granuleuse.

WIESER (248) (1931) travaillant dans le même institut reprend ces recherches en examinant le testicule de 132 sujets, d'âge variable, morts d'affections diverses. Il souligne l'identité complète avec les éléments interstitiels, en ce qui concerne la morphologie générale, la cytologie et le chimisme lipidique.

KOHN (239) confirme les vues de BERGER ; il retrouve ces éléments au niveau du hile de l'ovaire et les considère comme une interstitielle de type mâle (caractères de morphologie médullaire), c'est-à-dire de bisexualité. WATZKA et EXLER (ovaires de jeunes truies) acceptent ses conclusions. LEWIN (240) (1926) émet sur leurs fonctions une série d'hypothèses discutables et pense qu'ils seraient plus nombreux dans la psychose sénile.

NEUMANN (245) (1929) (ovaire), partage l'opinion de BERGER.

BRANNAN (238) dans l'ovaire de femmes enceintes les retrouve 4 fois sur 6, l'hypertrophie était nette dans un cas ; il les trouve d'autre part dans 6 testicules au niveau du hile.

NELSON (241) d'après l'examen de 480 testicules humains d'autopsie trouve sur 149 des éléments interstitiels extra-parenchymateux en rapport avec les nerfs au niveau du hile et de l'albuginée, et sans connexions nerveuses dans 85 autres cas. Mais il remarque lui-même que dans ces cas les sections en série n'ont pu être complètement pratiquées. Sur ces 149 cas, 21 montrèrent du pigment et 9 des cristalloïdes de REINKE. Il confirme leur absence complète dans l'épididyme, ne mentionne pas spécialement leur présence dans le cordon (où BERGER les a trouvés jusqu'à 6 cm. du testicule) ; il note, d'autre part, que dans les filets nerveux intra-testiculaires les cellules sont plus faciles à observer que dans les filets paratesticulaires. Toutefois les filets nerveux situés sous la vaginale les montrent nettement ; d'une façon générale, l'atrophie des séminifères facilite leur recherche au niveau des filets nerveux intra-testiculaires.

Sans accepter comme certaine l'origine schwannienne, BRANNAN (238) considère, comme BERGER, qu'il s'agit d'un type bien spécial, distinct des éléments médullaires ou corticaux de la surrénale. Il donne plusieurs figures montrant les connexions avec les nerfs et souligne les rapports de voisinage avec les troncs lymphatiques qui pourraient recevoir les produits de leur excrétion.

Plus récemment (1932) BERGER applique sa conception aux éléments interstitiels de type thécal s'observant dans l'atrésie folliculaire. Il les voit se continuer directement dans les nerfs qui abordent ces follicules ou qui se ramifient à leur contact.

Enfin dans un nouveau mémoire, BERGER (1935) a mis en évidence dans le testicule d'un nouveau-né la présence simultanée et les caractères distinctifs des deux groupes d'éléments : cellules chromaffines et cellules sympathicotropes.

En résumé, et sans accepter les idées de BERGER, sur les homologies éventuelles de ces cellules avec les éléments interstitiels de la

thèque ovarienne, il faut reconnaître que la *distinction des cellules sympathicotropes et des paraganglions qui paraissait douteuse au début tend à se confirmer*. Nous reproduisons ci-contre, avec quelques remarques, le tableau distinctif donné par BERGER qui, en 1932, avait étudié 300 paires d'ovaires et 150 paires de testicules.

Cellules Chromaffines

Cellules Sympathicotropes

Disposition générale

Amas solides de taille variable, mais comportant souvent un très grand nombre de cellules

Jamais de cellules isolées entre les fibrilles des faisceaux nerveux, sauf sur les points de pénétration.

Présence de corpuscules tactiles, vascularisation abondante.

Amas presque toujours petits, n'atteignant dans les glandes sexuelles de l'enfant jamais la taille moyenne des organes de Zuckerkandl.

Cellules isolées ou en files entre les fibrilles nerveuses très fréquentes.

Après trichrome aspect rappelant celui d'un faisceau nerveux avec cellules soit isolées, soit groupées formant parfois un manchon autour du faisceau. Pas de corpuscules tactiles, vascularisation peu abondante.

Caractères cytologiques

Noyaux vésiculeux, à chromatine et membrane ténues, sans nucléole, très réguliers.

Protoplasma généralement de densité assez égale dans une seule et même cellule.

Noyaux moins réguliers, à membrane beaucoup plus nette et contenant souvent des nucléoles.

Protoplasma généralement grumeleux, sans granulations véritables, souvent en partie spumeux ou lacunaire.

Chimisme

Chromoréaction très régulière et très nette, à condition de fixer les organes bientôt après la mort.

Absence de lipides.

(Absence de cristalloïdes.)

Chromoréaction toujours négative malgré la fixation précoce.

Présence assez fréquente de lipides.

(Présence de cristalloïdes chez l'adulte.)

BERGER termine son mémoire de 1932 en insistant sur la synergie fonctionnelle endocrino-nerveuse que MASSON et lui ont désignée sous le terme de neurocrinie.

« On peut concevoir, dit-il, que la conception des paraganglions après s'être dépouillée de ce qu'elle a d'histogénétique et de purement morphologique, puisse évoluer dans un sens où les paraganglions embrasseraient tout l'ensemble des tissus endocrino-nerveux : le tissu phéochrome, les cellules argentaффines de l'intestin, les complexes sympathico-insulaires du pancréas, voire même dans une certaine mesure l'hypophyse. Ces tissus tout en formant des entités et pouvant avoir des histogénèses différentes, auraient ceci en commun de former avec le système nerveux des unités fonctionnelles dont les recherches futures devraient préciser la nature. »

Il faut noter que PEYRON, tout en reconnaissant le caractère séduisant de cette conception générale, souligne que les tumeurs de l'interstitielle ne montrent pas les dispositions morphologiques spéciales et bien connues des tumeurs issues de la névroglie périphérique ou schwannienne. On devrait pourtant retrouver ces dernières si les liens génétiques envisagés par BERGER, entre l'interstitielle et le système nerveux périphérique, étaient un processus constant de la période embryonnaire. C'est pourquoi les dispositions épithéliales que nous avons décrites plus haut (au cours de la différenciation des tumeurs du chien), ont été interprétées exclusivement en tenant compte du substratum embryologique commun de l'interstitielle et du cortex. Mais PEYRON reconnaît que le testicule adulte normal montre souvent dans l'interstitielle des éléments jeunes indifférenciés, encore à l'état syncytial ou réticulé, et dont les connexions avec les éléments schwanniens des nerfs sont vraiment en faveur de la doctrine du biologiste de Québec, issue elle-même des conceptions générales de son Maître MASSON sur la neurocrinie. La question n'est donc pas réglée.

D'autre part, PEYRON envisagerait assez volontiers l'origine sympathicotrope de certaines tumeurs du hile et de l'ovaire, décrites comme hypernéphromes et qui, par leurs caractères spéciaux, sont difficiles à rattacher à des cortico-surrénales accessoires. Enfin, la grande rareté ou même l'absence des médullo-surrénales accessoires ou paraganglions, dans la sphère génitale, argument fondamental de BERGER, est confirmée par le matériel réuni au laboratoire. De plus, les coupes sériees du cordon, dans les Embryomes testiculaires montrent la présence presque constante de volumineux amas de cellules sympathicotropes.

LIVRE III

LES HYPERPLASIES DE LA GLANDE INTERSTITIELLE

Nous allons exposer succinctement leurs diverses variétés et nous constaterons que la question appelle sur divers points de nouvelles recherches. En effet, parmi les nombreuses observations qui leur ont déjà été consacrées, certaines, surtout parmi les plus anciennes, sont difficiles à utiliser pour l'une ou l'autre des raisons suivantes :

a) Les rapports quantitatifs des deux tissus séminifère et interstitiel n'ont pas toujours été évalués d'une façon précise : l'hyperplasie interstitielle apparente n'était souvent que relative et liée simplement à une atrophie du parenchyme séminifère.

b) La nature primitive ou secondaire de l'hyperplasie était difficile à établir par les données anatomo-cliniques, même aidées de l'examen histologique. C'était spécialement le cas dans les états intersexués (hermaphroditisme glandulaire vrai et pseudo-hermaphroditisme). L'hyperplasie interstitielle qui s'y observe fréquemment ne pouvait être interprétée de façon satisfaisante, parce que l'embryologie générale et expérimentale n'avait pas encore précisé le mécanisme et les variétés de ces malformations congénitales de l'appareil sexuel. Heureusement au cours de ces dernières années des progrès considérables ont été réalisés à la fois dans le domaine de l'endocrinologie expérimentale, (isolement des hormones mâles et femelles, recherche des hormones dans le sang et les urines, etc.) et dans celui de la génétique (hérédité et mécanisme chromosomique des malformations). De même, la radiobiologie (rayons X et radium), la pathologie comparée des tumeurs testiculaires résumée plus haut, ainsi que leur reproduction expérimentale exposée plus loin, ont apporté des recoupements multiples permettant l'analyse et la dissociation de l'action respective des deux tissus séminifère et interstitiel.

1) **Hypertrophie sénile.** — La question est complètement exposée dans la monographie de SALOMON. Nous n'envisageons donc ici

que ce qui touche à l'hypertrophie interstitielle décrite dans certains cas par SPANGARO (1901-1902). Ce dernier distingue du testicule sénile normal une variété atrophique dans laquelle on observe d'une part la dégénérescence hyaline et l'épaississement de la paroi propre des tubes et, de l'autre, l'hyperplasie interstitielle qui serait proportionnelle au degré d'atrophie des tubes. Sur les 52 observations de SPANGARO (262), il signale, dans trois, la présence de nodules d'hyperplasie interstitielle reconnaissables macroscopiquement en raison de leurs dimensions de 0,5 à 1,8 $\frac{m}{m}$. Il décrit même le passage de ces éléments interstitiels dans la paroi des tubes atrophiques et jusque dans leur lumière. Cette migration ne s'observerait d'ailleurs que dans le cas où l'armature élastique de la membrane propre a été détruite. D'autre part, un auteur italien, CUTORE (259), a décrit dans le testicule sénile de l'âne une pénétration analogue d'éléments xanthochromes : ces derniers seraient identiques à ce qu'il observe à l'état normal dans l'ampoule du canal déférent des Equidés. En fait, la nature de ces éléments décrits par CUTORE n'est pas définitivement élucidée. Il les rapproche des éléments décrits dans le testicule des Poulains par BOUIN et ANCEL et dans celui du fœtus de cheval par BRUNI. SALOMON, dans son exposé, auquel on se reportera, souligne leurs analogies avec les polyblastes et surtout les histiocytes. On peut conclure qu'une étude méthodique à l'aide des colorations vitales sera nécessaire pour établir si l'hyperplasie interstitielle apparente de certains testicules séniles est représentée par des éléments en activité hormonique ou seulement par des histiocytes à fonction macrophagique.

II) **Hypertrophie congénitale ou constitutionnelle.** Cette question, qui *gagnerait à être abordée chez les animaux*, vient à peine de se poser chez l'homme avec le cas curieux de FAUCHER (250) (1936). Il s'agit d'un sujet jeune, avec un testicule du volume d'un œuf d'oie, des signes physiques et psychiques de virilisme particulièrement marqués et des troubles mentaux. L'examen histologique après biopsie révéla une hyperplasie simple. On décida une castration unilatérale et on utilisa les 2/3 du testicule pour une greffe abdominale chez un jeune sujet eunuchoïde du même âge dans le but d'améliorer son état d'insuffisance testiculaire endocrine. Cette homo-greffe détermina en effet une amélioration, mais elle ne fut que temporaire (6 mois), *comme c'est d'ailleurs le cas dans la plupart des hétérogreffes par la méthode de VORONOFF.*

D'autre part, il existe déjà quelques cas héréditaires ou familiaux de puberté précoce ou macrogénitosomie. Citons celui d'une famille étudiée par : RUSH (267), BILDERBACK, SLOCUM et ROGERS (1937), dans laquelle deux enfants (5 et 8 ans) présentèrent (comme leur père) un développement prématuré. Cette observation a une valeur particulière, car la présence de l'hormone mâle dans l'urine fut démontrée chez

chacun d'eux par le test de la crête du chapon, alors que généralement, on ne l'observe pas avant l'âge de 10 ans.

Cette question de la transmission héréditaire des hyperplasies de l'interstitielle et des malformations associées (ectopie), devra être étudiée par des pathologistes familiarisés avec les problèmes de la génétique. Il est probable que dans ce champ encore peu exploré les observations seront particulièrement fructueuses pour la médecine mentale.

III) **Ectopie.** — La fréquence et l'origine de l'hyperplasie ont fait ici l'objet de nombreuses études et statistiques contradictoires. Elle est affirmée chez l'homme par FINOTTI (270) (15 cas), par FELIZET et BRANCA (269) (1898-1902) (51 cas), par TAVARES (280), GODDARD (271), MICHEL et PORTE (6 cas) ; chez les animaux par divers auteurs, en particulier par PEYRON et SALOMON (15 cas chez le cheval) ; il faut noter : a) qu'en dépit de ce fait, les tumeurs interstitielles dans l'ectopie sont beaucoup plus rares que l'épithélioma séminifère ; b) que l'existence de cette hyperplasie interstitielle dans le testicule ectopique n'empêche pas, dans certains cas, le développement d'une insuffisance dans le taux des hormones testiculaires qui peut se traduire par un arrêt du développement somatique et génital.

Cette question vient d'être l'objet d'une intéressante étude de THOMSON et HECKEL : elle a porté sur onze sujets de 15 à 21 ans atteints d'ectopie bilatérale ; chez tous le développement somatique était incomplet par quelques points ; ceux dont l'ectopie était abdominale présentaient des organes génitaux atrophiés, une voix aiguë, des membres très allongés, des hanches élargies, et une absence de poils sur la face et le corps. Les auteurs notent que l'interstitielle dans cette ectopie abdominale bilatérale montrait une persistance surprenante des caractères fonctionnels.

En fait, l'interprétation rationnelle des dispositions de l'interstitielle dans l'ectopie exige, comme pour les tumeurs, une étude parallèle des variations du taux hormonal et des modifications histologiques qui, jusqu'ici, n'a pas encore été pratiquée de façon méthodique.

IV) **Pseudo hermaphrodisme.** — L'hypertrophie interstitielle est incontestable dans quelques cas où elle est accompagnée d'une atrophie séminifère, par exemple celui de STROEBE (279) (homme de 63 ans), scrotum bien développé, pas de testicule, utérus et trompe dans l'abdomen, tissu interstitiel fortement hyperplasié, vascularisé et pigmenté, certains nodules étaient visibles à l'œil nu, celui de PICK (277), (homme de 38 ans, pseudo hermaphrodisme masculin interne), celui d'ORSOS (275) (1931) ; celui de JOSSELIN DE JONG (qui figure plus haut aux tumeurs) ; celui de TAVARES et PIRES DA LIMA (280) ; celui de PEY-

RON (31) avec MÉNÉTRIER, ISCH-WALL et LORY, dont il convient de résumer les caractères particulièrement intéressants.

Il s'agit d'un sujet de haute taille, 1 m. 75, âgé de 45 ans et offrant des caractères nettement féminins dans son visage, ses cheveux, ses organes génitaux externes (vulve, poils du pubis, bassin et glandes mammaires). Absence complète de poils, barbe et moustaches. Psychisme féminin normal, jamais de menstruation. La malade fut opérée d'une volumineuse tumeur abdominale du côté gauche (séminome) minutieusement décrite et figurée dans les bulletins de l'Association du Cancer. Du fond de la cavité vaginale, très courte, partaient deux tractus correspondant à l'utérus atrophie. La gonade gauche intacte offrait la structure d'un testicule ectopique normal, les tubes étant arrêtés à la phase de préspermatogenèse (quelques gonies oviformes mais pas de spermatocytes); il existait un nodule d'hyperplasie interstitielle du volume d'une noisette représentant une tumeur au début avec cinèses assez nombreuses (la topographie et la structure correspondent à celles des stades I et II du chien et il est probable que ce nodule aurait donné ultérieurement une volumineuse tumeur analogue à celle du cas de DE JONG signalé au livre II.

L'intérêt considérable de ce cas réside dans le contraste très marqué qu'offre le sexe mâle de la gonade et son hyperplasie interstitielle, avec les caractères somatiques et psychiques nettement féminins, et la différenciation, également féminine mais rudimentaire, des organes génitaux externes et internes. On comprend que cette discordance puisse être invoquée contre la doctrine qui rapporte les caractères sexuels mâles à l'action de l'interstitielle.

On se reportera, pour ce dernier point, à l'exposé de SALOMON dans le livre XI de sa monographie.

V) **Alcoolisme.** — WEICHELBAUM et KYRLE (281) ont fait l'examen histologique du testicule dans 55 observations. L'association de l'atrophie des tubes et de l'hyperplasie interstitielle leur a paru constante en dehors même de la sénilité. Toutefois, il faut noter que 33 de ces malades présentaient d'autre part une cirrhose et que 8, en dehors des lésions d'origine éthylique, sont morts de lésions diverses (cancer, pneumonie, etc.). Les auteurs soulignent eux-mêmes que l'hyperplasie est beaucoup plus marquée dans les cas compliqués de cirrhose. Cette hyperplasie interstitielle dans l'alcoolisme chronique est également confirmée par HANSEMAN, BERBLINGER (286) et KAUFFMANN.

VI) **Affections aiguës.** — CORDES (283), d'après l'étude de 36 cas, signale l'hyperplasie dans la pneumonie (13 sujets sur 20), dans la typhoïde, dans un cas de tétanos (sujet de 19 ans), et dans un cas de rhumatisme. L'absence de spermatogenèse chez les sujets jeunes

était particulièrement nette. Par contre, les deux tissus restaient normaux dans des cas de scarlatine, de péritonite, de méningite, ainsi que chez 6 individus morts accidentellement. BOUIN et ANCEL avaient depuis longtemps également insisté sur cette réaction hyperplasique de l'interstitielle à la suite d'une affection aiguë (pneumonie, tuberculose, granulie). KYRLE (284) qui a réuni également 58 observations d'affections aiguës confirme la réaction hyperplasique et considère qu'elle est déclanchée par l'arrêt de la spermatogenèse.

VII) Atrophies chroniques ou cachectisantes d'origines diverses. — LANGHANS et HANSEMANN ont signalé depuis longtemps la coexistence de l'atrophie des tubes et de l'hyperplasie interstitielle dans la syphilis, la tuberculose et aussi (bien que moins souvent), au cours du développement des tumeurs testiculaires dans la zone du parenchyme restée intacte. HANSEMANN note également l'hyperplasie interstitielle dans l'anémie pernicieuse chez un homme de 44 ans. Dans la tuberculose, LUBARSCH note que l'hyperplasie ne s'observe pas dans les foyers tuberculeux eux-mêmes, mais dans les zones du testicule restées intactes.

BERBLINGER (286) observe une atrophie séminifère accentuée et une hyperplasie considérable de l'interstitielle chez un sujet de 26 ans mort de tuberculose pulmonaire et ganglionnaire.

KOCH (287), dans trois cas de tuberculose généralisée, signale une hyperplasie très marquée. Par contre, dans une tuberculose locale, l'interstitielle était plutôt atrophique. Dans un cas de cancer gastrique inopérable (homme de 64 ans) chez un artério-scléreux (56 ans), dans deux cas de cirrhose hépatique, KOCH note une atrophie des tubes avec des nodules interstitiels hyperplasiés parfois pigmentés. Dans quelques cas de diabète, qui étaient d'ailleurs accompagnés de cachexie, il trouve les mêmes lésions, mais moins marquées. Dans 6 cas de syphilis, les trois sujets atteints d'hyperplasie interstitielle présentaient dans chaque cas une lésion surajoutée : cirrhose, phthisie, cancer. L'auteur allemand considère donc que c'est la cachexie seule qui est en jeu ; il pense qu'elle est consécutive à la diminution de tension dans le parenchyme due à l'atrophie des tubes.

BOUIN et ANCEL, au cours de leurs études, avaient parfaitement observé la coexistence de l'atrophie des tubes avec l'hyperplasie interstitielle.

SIMMONDS insiste sur le caractère de fibrose hypertrophique de l'interstitielle dans les affections cardiaques, l'artériosclérose, la lèpre et la syphilis.

VIII) L'hyperplasie interstitielle chez les cancéreux. — SEHRT (291), d'après 21 observations, retrouve l'hyperplasie dans 79,2 % des cas : il souligne que ces nodules d'interstitielle s'observent non seulement dans l'intervalle des tubes séminifères qu'ils repoussent, mais aussi dans des zones hétérotopiques, par exemple, au voisinage de l'albuginée. *Bref, l'hyperplasie est caractéristique et l'examen histologique du testicule permettrait d'affirmer à lui seul l'existence d'une tumeur maligne* (apparente ou cachée), sans d'ailleurs que le siège de cette dernière ait un intérêt particulier.

ISHIOMOTO Y. (290) (1934) apporte des conclusions de même ordre, mais ne croit pas cette hyperplasie bien différente de celle qui est signalée depuis longtemps chez les tuberculeux.

BECK (288) (1936), poussant plus loin l'étude critique, a comparé les testicules de 30 cancéreux et de 30 sujets indemnes, d'âge identique ou voisin. Il conteste formellement les conclusions de SEHRT. COLLINS (289) (1936) a comparé les testicules chez 173 sujets non cancéreux et chez un même nombre (173) avec cancers à localisations diverses. Il a, d'autre part, fait les mêmes recherches sur 72 souris porteuses de greffes cancéreuses et 60 témoins normaux. La comparaison a été faite pour chaque individu avec un soin minutieux. Il conteste lui aussi les conclusions de SEHRT. Ces opinions contradictoires s'expliquent assez facilement parce que l'importance relative des deux tissus à l'état normal et à l'état pathologique ne peut s'apprécier qu'en tenant compte de l'état des tubes.

Lorsque ceux-ci sont en voie d'atrophie, on peut croire à tort à une hyperplasie de l'interstitielle. Et dans toutes les lésions spontanées ou expérimentales (ectopie, vasectomie, irradiation, etc.), on retrouve la même difficulté d'interprétation.

IX) Ligature ou résection du canal déférent ou des vaisseaux.

A. CANAL DÉFÉRENT. — De nombreuses études ont montré une atrophie des tubes, avec hyperplasie de l'interstitielle. BOUIN et ANCEL (1903-04), TANDLER et GROSS (1913), MASSAGLIA (1920), KUNTZ (1920-21), SAND (1921), BERBLINGER (1921), TIEDJE (1921), THOREK (1924).

Certains de ces auteurs insistent sur l'amélioration générale des animaux et la régression temporaire ou prolongée des signes de sénilité. Par contre, d'autres auteurs aussi nombreux n'ont pu observer de modifications histologiques nettes de l'interstitielle et croient que son hyperplasie n'est qu'apparente.

(MYERS (1915), ROMEIS (1921), MOTTRAM et CRAMER (1923), MOORE et OSLUND (1924), MOORE et QUICK (1924), NONIDEZ (1924), SLOTPOLSKY et SCHINZ (1925), WARWICK (1925), HUMPHREY (1926), WANGENSTEEN (1927).)

SIMMONDS, sur 39 observations humaines de sténose oblitérante du canal déférent, n'observe que dans une seule l'hyperplasie interstitielle.

B. LIGATURE DU PÉDICULE VASCULAIRE. — D'intéressantes expériences d'Emile ARON (293) (1929-31), ont montré que la ligature du tronc vasculaire principal entraîne la disparition presque totale du testicule par nécrose, à l'exception d'une mince zone corticale exclusivement constituée d'une interstitielle active qui suffit à maintenir les caractères sexuels. Ces nodules interstitiels, qui ne régresseraient qu'au bout de 8 à 11 mois, ont une origine assez difficile à établir ; l'auteur, après avoir admis d'abord l'origine sertolienne aux dépens des tubes, a décrit ultérieurement l'origine conjonctive aux dépens de la membrane propre.

Au bout de 8 à 12 mois ou même plus, ce greffon endocrine disparaît par insuffisance trophique ou sclérose et les caractères sexuels subissent une régression parallèle. L'auteur tire de ses recherches les conclusions favorables aux théories de BOUIN et ANCEL, mais il se demande d'autre part si l'hyperplasie interstitielle parfois observée après traumatisme chez le rat, le cobaye et le chien (PELLEGRINI), ne serait pas de même consécutive à l'ischémie provoquée par la thrombose ou la section des vaisseaux.

(Ici encore, il faut souligner la nécessité de l'emploi des colorations vitales, en particulier par le bleu trypan, pour préciser la nature et l'évolution des nodules expérimentaux.)

X) Hyperplasies expérimentales d'origine hormonique. —

Un des premiers exemples reconnus fut apporté par la réaction gravidique obtenue chez les souris mâles après injection d'urine de femmes gestantes. Elle s'accompagne en effet d'une poussée d'hyperplasie interstitielle démontrée par FELS (1927), et qui peut seule expliquer l'apparition prématurée des caractères sexuels secondaires chez les animaux injectés. *En effet les tubes séminifères gardent leur aspect infantile* et ne peuvent guère être incriminés dans la production de cette puberté accélérée.

Depuis lors, une série d'études d'un intérêt histologique d'ailleurs inégal et qui sont en désaccord sur certains points secondaires, ont confirmé cette notion capitale d'une réaction hyperplasique d'origine endocrinienne pure.

Citons celles de BOURG (1930) qui a injecté de l'urine gravis à des rats dont certains étaient déjà stérilisés par les rayons X, celles de M^{me} FONCIN qui a utilisé des cobayes mâles rendus cryptorchides à 3 semaines et recevant ensuite de l'urine gravis, celles d'HERLANT qui, chez le hérisson en hibernation, obtint une stimulation de l'interstitielle après injection d'urine gravis à des animaux en conditions diverses (adultes ou impubères, normaux ou traités par les rayons X); celles d'ARON qui après injection *in utero* d'extrait anté-hypophysaire à des fœtus de cobayes de 4 cm. note une hyperplasie interstitielle avec accroissement des vésicules séminales.

Nous n'avons cité ici que les études faites surtout sur les animaux impubères. En ce qui concerne les animaux sexuellement murs ou séniles pour lesquels les résultats ne sont pas aussi démonstratifs, on se reportera à l'étude de SALOMON, p. 255. L'expérimentation sur les impubères a permis à BURROWS (301) (1936) et GARDNER (302) (1937), d'obtenir des résultats également probants à l'aide des hormones femelles proprement dites. GARDNER a continué pendant des périodes variables (2 à 8 mois) des injections hebdomadaires à de jeunes souris. Chez les animaux longtemps traités, il signale un état aspermato-gène avec une *hyperplasie de l'interstitielle parfois énorme, comparable à celle de notre stade I.*

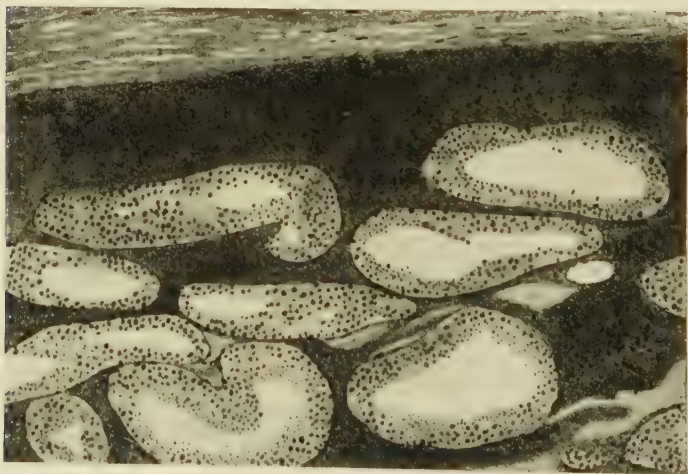


FIG. 21. — Vue d'ensemble prise dans le parenchyme testiculaire à la périphérie d'un embryome et montrant la réaction hyperplasique très marquée de la glande interstitielle pouvant en imposer pour une tumeur.

En haut, le stroma conjonctif est désigné en clair, l'interstitielle est en gris foncé, mais on n'a pu figurer à ce faible grossissement, les capillaires sanguins interposés entre ces travées; celles-ci sont constituées d'éléments à sécrétion active.

XI) L'hyperplasie interstitielle dans les embryomes (fig. 21).

Les embryomes testiculaires ayant subi la dégénérescence maligne de type chorio-placentaire, présentent une hyperplasie de l'interstitielle qui n'avait pas été démontrée ni surtout expliquée de façon rationnelle jusqu'aux études de PEYRON.

La première observation paraît être celle du professeur HEDINGER (292) de Bâle (1920).

Un sujet de 29 ans avait été opéré d'un embryome avec chorio-placenta du testicule droit vérifié histologiquement par le Professeur WEGELIN (de Berne). Quelques mois après le malade, mort de généralisation, fut autopsié à l'Institut d'Anatomie pathologique de Bâle par HEDINGER qui retrouva des métastases viscérales multiples (poumons, rein, plèvre, etc...), de type chorio-placentaire pur. Etudiant d'autre part le testicule du côté opposé, il y observa des nodules d'interstitielle dont les dimensions variaient de 1 demi-millimètre à un millimètre et demi. Cette hyperplasie qui était considérable ne se retrouvait pas dans le testicule porteur de l'embryome.

Le pathologiste de Bâle note cette dissemblance sans pouvoir en donner l'explication rationnelle.

Les observations de cet ordre, dans lesquelles l'examen histologique des deux testicules a pu être comparé, sont exceptionnelles ; nous n'en connaissons pas d'autre.

Or, des précisions sur ce point auraient un intérêt particulier. En effet, si cette hyperplasie est localisée au testicule embryomateux, on peut la rattacher à une action morphogène directe ou locale de l'hormone placentaire. *Si, au contraire, elle intéresse également le testicule sain, le passage de l'hormone placentaire dans le sang serait établi et l'action synergique de l'hypophyse très probable.* En somme, le problème se présente de la même façon que pour l'interprétation du séminome secondaire qui se développe au niveau du parenchyme testiculaire, sous l'influence de substances hormoniques ou organisatrices élaborées par l'embryome. Dans ce dernier exemple, le séminome induit s'observe exclusivement sur le testicule lésé, ce qui confirmerait le caractère local de l'action hormonique inductrice. Mais, pour l'hyperplasie interstitielle, la question est en réalité plus complexe que pour le séminome.

En effet, l'hyperplasie interstitielle est liée à l'apparition du placenta dont les hormones agissent à la fois par action locale ou générale sur le parenchyme testiculaire ; mais il est fréquent, sinon constant, que le tissu placentaire resté absent ou peu étendu dans la tumeur primitive subisse un développement plus considérable et parfois énorme dans les métastases. *Ainsi s'explique qu'un embryome qui montre une quantité minime de tissu placentaire dans la tumeur primitive n'y détermine pas une réaction hyperplasique nette de l'interstitielle.* En effet, l'hormone n'y a pas été élaborée en quantité suf-

fisante depuis assez longtemps pour déclancher au niveau du lobe glandulaire de l'hypophyse l'excrétion de l'hormone gonadotrope qui conditionne l'hyperplasie interstitielle.

Par exemple, dans l'observation d'HEDINGER, l'hyperplasie interstitielle très marquée sur le testicule sain, laissé en place, était vraisemblablement liée au développement considérable des métastases placentaires entraînant une action hormonique à la fois massive et prolongée sur l'hypophyse et secondairement sur l'interstitielle.

L'importance de cette question justifie l'étude détaillée des réactions de l'interstitielle dans les embryomes, qui se poursuit actuellement au laboratoire d'A. PEYRON. On recherche parallèlement sur chaque tumeur les formations trophoblastiques, de type différencié (placentome) ou indifférencié (choriome), l'hyperplasie interstitielle et la réaction déciduale; cette dernière intéresse, suivant les cas, ou même simultanément, le stroma de la tumeur et le feuillet viscéral de la vaginale. Les résultats de ces investigations sont déjà des plus intéressants; la réaction de l'interstitielle parfois très marquée (fig. 21) et même néoplasiforme a été retrouvée dans de nombreux cas et fera l'objet de précisions ultérieures.

Conclusions du Livre III

La question des hyperplasies appelle encore des recherches sur de nombreux points pour lesquels les données de l'histopathologie étaient restées superficielles ou incomplètes.

a) La question de l'hypertrophie sénile sera certainement réglée lorsque l'on aura appliqué aux animaux les méthodes de coloration vitale permettant de distinguer les cellules interstitielles proprement dites des éléments histiocytaïres ou macrophagiques;

b) Les cas d'hypertrophie congénitale ou constitutionnelle sont appelés à prendre une importance spéciale. Il est très probable que la génétique confirmera les caractères spéciaux de la lignée de l'interstitielle; l'évolution de la question aura été ainsi analogue à celle de la neurofibromatose. En effet, pour cette dernière, la démonstration par Masson de son origine névroglique périphérique ou schwannien devait être complétée ultérieurement par l'embryotératologie de la crête neurale et la mise en évidence des cas héréditaires ou familiaux de la malformation. Cette étude fondamentale a été faite par ZIMMER au laboratoire de M. PEYRON, (monographie xviii, 1936).

Le fait capital acquis depuis quelques années seulement est la démonstration de l'origine endocrinienne pure de certaines hyperplasies telles que celles déterminées par les hormones gonadotropes et par l'hormone placentaire dans les embryomes (études en cours au Laboratoire d'A. PEYRON).

LIVRE IV

REPRODUCTION EXPERIMENTALE DES TUMEURS DE L'INTERSTITIELLE

CHAPITRE PREMIER

Action des rayons X, en particulier chez le rat (*fig. 22 et 23*)

Nous devons à l'obligeance du Docteur SAMSSONOW, ancien collaborateur du professeur REGAUD à l'Institut du Radium, de pouvoir donner ici la description et les figures d'un cas remarquable, encore unique dans la littérature. Il s'agit d'une tumeur vraie de l'interstitielle du rat, correspondant exactement aux cas malins décrits chez l'homme et le chien.

Le 27 juillet 1938, on soumet un rat de 255 gr. aux rayons X : il reçoit 1.200 R. en 21 minutes 10 secondes. Le 27 octobre 1938, on prélève sous éther le testicule droit. Le poids du rat est alors de 170 gr., le testicule pèse 0 gr. 32, l'épididyme 0 gr. 2. Le testicule est petit, flasque, translucide, grisâtre. Les tubes sont invisibles. Le 25 mai 1939, l'animal est sacrifié sous anesthésie au chloroforme. Le testicule gauche est ainsi prélevé après 10 mois de traitement. Le poids du rat est alors de 230 gr., le testicule pèse 2 gr. 60, l'épididyme 0 gr. 42. Gros testicule de 16 mm. 22, dur au toucher, marbré de noir violacé et de jaune, présentant des adhérences à l'albuginée.

A la coupe, l'aspect est marbré et spongieux, les tubes sont invisibles, la tête de l'épididyme est œdemateuse, avec stase veineuse. La pièce est fixée au Helly.

Examen histologique de la tumeur. — Elle est circonscrite par une mince capsule fibreuse, doublée à sa périphérie en certains points par une couche vasculaire. La zone néoplasique sous-jacente à cette capsule est d'une façon générale plutôt compacte, et on y retrouve par place de nombreux tubes séminifères aspermatogènes.

Dans le centre, l'aspect est différent, les tubes séminifères font défaut et le tissu néoplasique offre une architecture très variable suivant les lésions vasculaires surajoutées (œdème, congestion, hémorragie) ; d'une façon générale, dans les zones où l'architecture initiale est restée intacte, la disposition fait penser à celle des tumeurs du

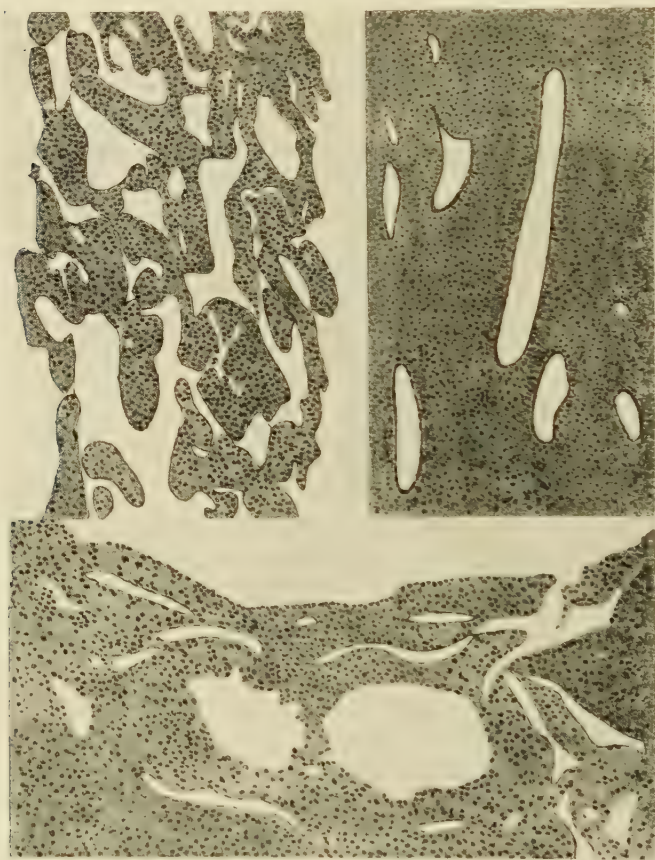


FIG. 22. — Tumeur de la glande interstitielle du rat (cas SAMSSONOW), déterminée par les rayons X.

En I. — Configuration générale de la tumeur : apparence de cortex surrénal, intrication des petits cordons épithéiaux sinueux ou arciformes avec un réseau de capillaires sanguins de type sinusoidal.

En II. — Epaississement considérable des travées qui refoulent les cavités sanguines.

En III. — Distinction des capillaires du stroma minces et allongés, et des cavités glanduliformes qui occupent la partie centrale des massifs.

cortex surrénal dont nous avons pu étudier au laboratoire d'A. PEYRON une série de cas (homme et cheval).

Les travées néoplasiques de direction longitudinale ou arciforme sont intriquées avec un réseau capillaire sanguin de type sinusoïdal. En certains points, les travées épaissies pluristratifiées et compactes réduisent la lumière des capillaires. Un peu partout s'observent de nombreux aspects périthéliaux, les éléments néoplasiques allongés

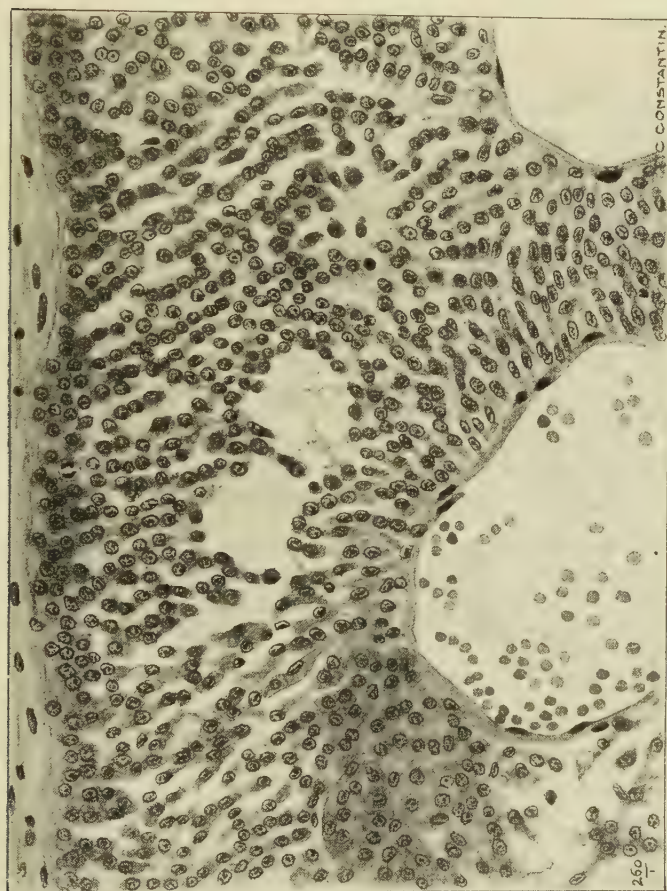


FIG. 23. — Même cas que dans la figure précédente. Vue d'ensemble montrant une zone à dispositions périthéliales. On reconnaît, à droite, deux cavités sanguines superposées. Au centre, stade de début de la formation de cavités glanduliformes.

affectant une disposition radiaire concentrique paraissant issue de l'endothélium vasculaire.

Il faut souligner que ces aspects périthéliaux sont également très fréquents dans les tumeurs du cortex surrénal, ainsi que dans les paragangliomes de la médullo-surrénale.

Dans les zones centrales, où les phénomènes dégénératifs sont particulièrement accentués, les massifs néoplasiques sont pour la plupart en voie de fonte, mais on peut voir persister longtemps leur squelette conjonctivo-vasculaire ; il en résulte alors des apparences angiomateuses, parfois consécutives aux hémorragies.

Caractères cytologiques. — Après coloration par l'hématoxyline au fer et la méthode trichromique de MASSON, les éléments néoplasiques montrent des caractères assez uniformes, petits noyaux de forme sphérique ou ovoïde régulière, les noyaux anormaux sont assez fréquents, les cinèses nombreuses. Les éléments cellulaires sont de forme très variable suivant l'action des facteurs locaux (pression, lésion dégénérative, etc...). Les caractères du cytoplasme ne paraissent pas modifiés par ces déformations ; il est toujours acidophile coloré en rose par l'hématéine-éosine, en rose pâle par le trichrome. L'architecture est à la fois granuleuse et vacuolaire, mais on *n'y retrouve qu'exceptionnellement l'aspect spongieux décrit et figuré par PEYRON et SALOMON dans les tumeurs du chien*. Le problème de l'origine exacte de la néoformation ne soulève aucune difficulté. Il suffit en effet d'examiner, même à un faible grossissement, les vestiges du parenchyme testiculaire sous-jacent à la capsule, pour vérifier que les amas interstitiels qui les séparent ont la même structure que les éléments de la néoplasie sous-jacente.

Interprétation de la tumeur. — Il s'agit indiscutablement d'une néoplasie de type malin comparable aux cas déjà connus chez le chien et l'homme. Pour expliquer son origine, il faut se reporter brièvement à l'action expérimentale des rayons X et du radium.

(A) *Action des rayons X sur le testicule*

Elle a fait l'objet de nombreuses recherches (REGAUD et ses élèves, SCHINZ et SLOPOULSKY (305 bis), HOOKER, JACOBSEN (304 bis), mais ces dernières ont porté surtout sur la question de la stérilisation et de la régénération des tubes séminifères. Une des plus récentes est celle de Paula HERTWIG (304) (1938), qui a étudié exclusivement le mode de régénération ou de repeuplement des tubes. Elle l'attribue

à des cellules claires à noyaux poussiéreux. On trouvera dans son mémoire un tableau mentionnant la proportion des tubes renfermant des spermatogonies (1 à 39 jours après l'application de 800 R.). Entre le quatrième et le sixième jour, la fréquence tombe à 50 %, elle s'élève à 22 % au cours de la deuxième semaine, à 25 % au cours de la troisième et à 38 % de la quatrième à la sixième semaine.

L'auteur estime que cette lignée-souche à noyaux poussiéreux reconstitue également les cellules de SERTOLI. *D'une façon générale, tous les auteurs s'accordent à souligner que le tissu interstitiel est beaucoup plus résistant que les tubes et que de petites doses suffisantes pour stériliser ces derniers, ne touchent guère la cellule interstitielle ou même en déterminent l'hyperplasie.*

BOURG, opérant sur des rats impubères et les traitant après irradiation par des injections d'urine gravide, avait constaté que l'interstitielle était épargnée par les rayons et réagissait ensuite par un état d'hyperplasie à cette injection d'hormone gonadotrope.

HEALD, BEARD et LYONS (303 bis), ont repris ces expériences sur des rats de 21 jours. Les animaux irradiés et les témoins recevaient les uns et les autres pendant 5 jours des injections de prolan à la dose quotidienne de 7 unités. Les animaux étaient sacrifiés 24 heures après la dernière. Il note que le prolan n'entraîne jamais une augmentation appréciable de poids, même chez les animaux non irradiés. Chez les témoins non irradiés, l'interstitielle détermine une hyperplasie de la prostate et des vésicules séminales dont le poids est augmenté de 50 %; tandis qu'après une irradiation complète, ces organes gardent simplement leur poids normal. Dans les testicules irradiés, l'interstitielle persiste, histologiquement intacte, mais elle ne présente pas une hyperplasie histologique ou fonctionnelle aussi marquée qu'après le prolan. Du reste, le volume du testicule irradié est réduit à 1/3. Dans l'action des rayons, l'âge des sujets jouerait également un rôle, REGAUD et DUBREUIL (1908) avaient pensé que le testicule des jeunes lapins était immunisé vis-à-vis des rayons. SCHINZ et SLOTOPOLSKY n'ont pas retrouvé cette immunité chez les jeunes chiens. Chez le chat, HOOKER (1925) n'a pas pu fixer avec exactitude la zone de stérilisation. Chez le rat, YAMAKAWA (308) signale que des lésions d'interstitielle assez marquées précèdent celles du tissu sertolien.

B) Radium.

Des testicules de jeunes rats irradiés par MOTTRAM et CRAMER (1923) ont présenté consécutivement une atrophie du quart ou de la moitié de leur volume. Les animaux présentaient simultanément une adiposité très marquée. A l'examen histologique, on trouva ordinaire-

ment une involution presque complète des tubes et une forte hyperplasie de l'interstitielle.

CONCLUSIONS: Si les diverses recherches expérimentales ont obtenu facilement la stérilisation des tubes séminifères, elles divergent sur la fréquence et le mécanisme de la régénération de la lignée germinale, et d'autre part, elles n'apportent sur les modifications de l'interstitielle aucun résultat vraiment comparable à celui obtenu par MM. REGAUD et SAMSSONOW.

Aucune observation anatomo-clinique analogue n'a encore été faite chez l'homme malgré que des milliers de malades aient été l'objet de traitements radio et radiumthérapiques pour des tumeurs de nature diverse.

On peut donc en conclure que l'action cancérigène directe des rayons X sur l'interstitielle est exceptionnelle ou très difficile à réaliser.

CHAPITRE II

ACTION DES CARBURES CANCERIGENES

Tumeur bénigne produite chez un rat par le dibenzanthracène (*fig. 24 à 27*)

Il s'agit d'un rat blanc ayant reçu dans le testicule droit une seule injection de 1 cc. d'une solution de dibenzanthracène dans l'huile de paraffine (2 mmgr. pour 10 cc.). L'animal, en mauvais état, fut sacrifié au bout de 11 mois.

Examen histologique. — L'organe montre des lésions dégénératives anciennes des tubes séminifères, dépourvues de caractère spécial et que nous étudierons en second lieu.

D'autre part, le stroma conjonctivo-vasculaire est le siège d'une lésion réactionnelle ancienne offrant l'aspect d'un granulome au stade post-inflammatoire et cicatriciel. Cette lésion est analogue à la fois par ses dispositions générales et par certains caractères particuliers à celles que déterminent dans le tissu conjonctif les carbures cancérigènes.

Le tissu interstitiel proprement dit, presque partout atrophié ou détruit par cette sclérose cicatricielle, présente néanmoins en un point un foyer étendu d'hyperplasie qu'on peut considérer comme le premier stade d'une tumeur ; c'est lui surtout qui nous intéresse pour cette étude.

1) TUBES SÉMINIFÈRES : On y retrouve la série des stades d'une involution atrophique comparable à ceux que l'on observe dans l'ectopie simple ou dans l'atrophie sénile, en dehors de tout processus inflammatoire surajouté ; mais alors que dans l'ectopie, tout au moins lorsqu'elle est récente, des tubes isolés des groupes peuvent rester relativement indemnes, ici, aucun n'est épargné, et aucun d'autre part ne montre une régénération complète de la lignée germinale.

Le degré très marqué et le caractère diffus des lésions atrophiques d'origine scléro-cicatricielle sont des faits souvent observés dans la pathologie expérimentale du testicule.

Ici, il est exceptionnel de retrouver des tubes avec spermatocytes ; par contre, on observe plus facilement la régénération de la lignée goniale ; d'une façon générale les tubes sont exclusivement constitués par le syncytium sertolien ; lorsque l'involution est très avancée, on observe comme dans l'ectopie, la présence d'une cavité centrale parfois régulière ; elle résulte de la fonte dégénérative et l'on pourrait dire parfois de l'amputation du cytoplasme dans la zone centrale. Dans la zone périphérique, le tissu sertolien reprend parfois par différenciation un aspect épithélial. *La régénération se traduit parfois par l'apparition de noyaux jumeaux* : (présence, côte à côte, d'un noyau gonial et d'un noyau sertolien) qui ont été spécialement décrits par REGAUD dans ses *Etudes sur le Rat*.

On sait que, pour certains auteurs, les gonies se reconstituent aux dépens des cellules de SERTOLI et pour d'autres aux dépens de la lignée souche indifférente commune aux deux variétés précédentes. Nous

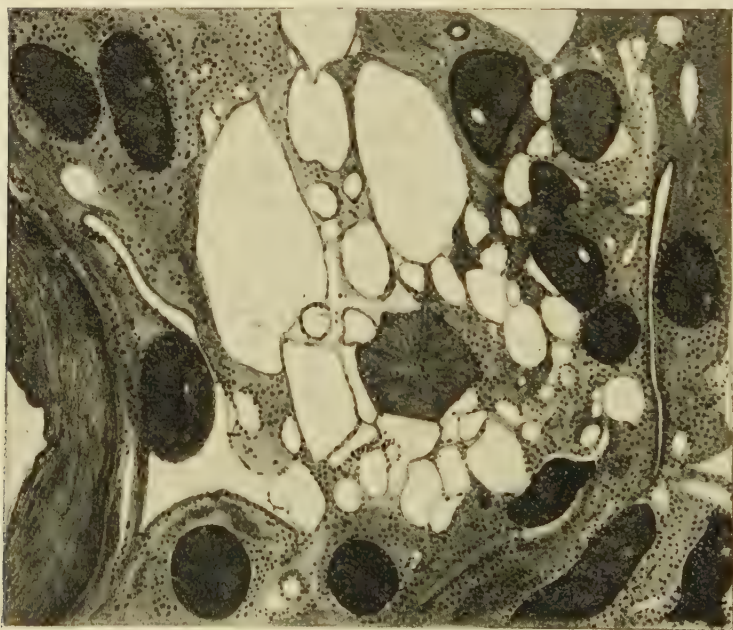


FIG. 24. — Testicule du rat. Lésion du onzième mois. Hyperplasie de l'interstitielle produite par un injection de 0,2 milligr. de dibenzénthracène. Vue d'ensemble montrant les rapports des cavités kystiques du granulome avec les tubes séminifères en cours d'involution atrophique.

Au centre, section d'un petit nodule de fibrose cicatricielle saisi au début et qui n'a pas encore refoulé les kystes du voisinage.

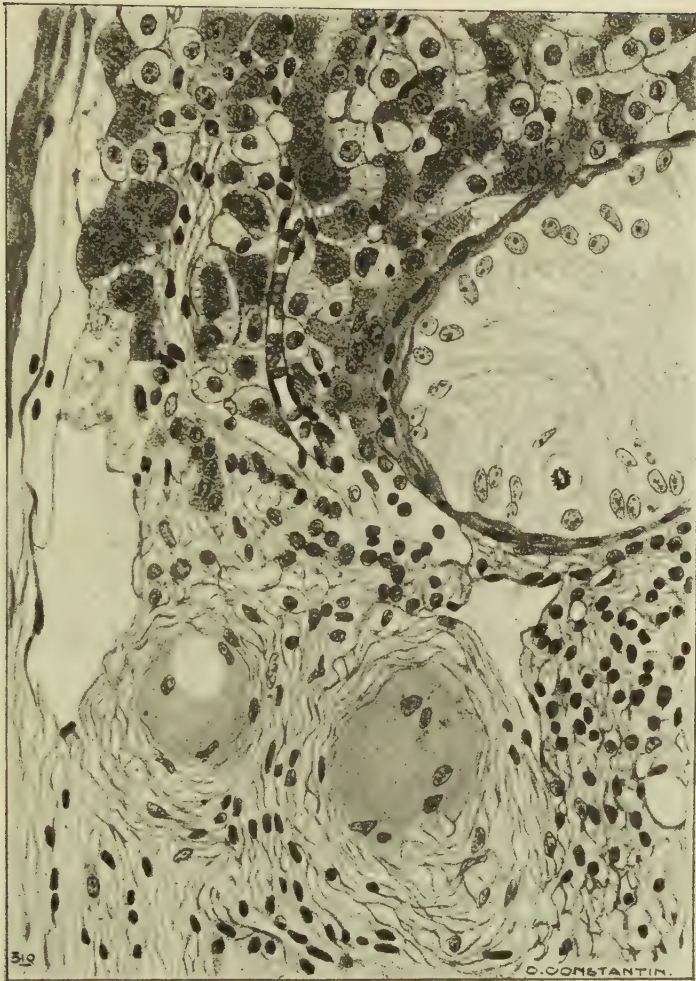


FIG. 25. — Même cas : vue d'ensemble prise au voisinage du nodule d'hyperplasie interstitielle. On reconnaît, en haut, la partie inférieure de ce dernier. Les éléments interstitiels sont volumineux et différenciés. A droite : périphérie d'un tube séminifère en involution; il est exclusivement constitué de tissu sertolien d'architecture fibrillaire. Au milieu, en bas et à droite, petits éléments interstitiels de type jeune, encore peu différenciés. En bas, on voit, côte à côte, deux formations conjonctives d'architecture concentrique représentant le début des grandes zones ou massifs cicatriciels d'aspect chéloïdien. Les noyaux sont reconnaissables, le cytoplasme a complètement disparu par transformation en substance fondamentale conjonctive.

laisserons ici de côté ce problème difficile qui ne touche pas à notre étude.

2) **GRANULOME DIFFUS** : Il offre les caractères habituels aux lésions déterminées par les injections de solutions huileuses. Le plus important, reconnaissable au faible grossissement, est la présence de cavités que le passage au xylol a vidées de leur contenu huileux et dont la paroi est constituée par des éléments d'origine variable ou mixte (fibroblastes, histiocytes, cellules adipeuses). Sur des sections tangentielles montrant leur paroi en coupe oblique, on constate que cette dernière constitue parfois des plasmodes à noyaux multiples (fig. 27).

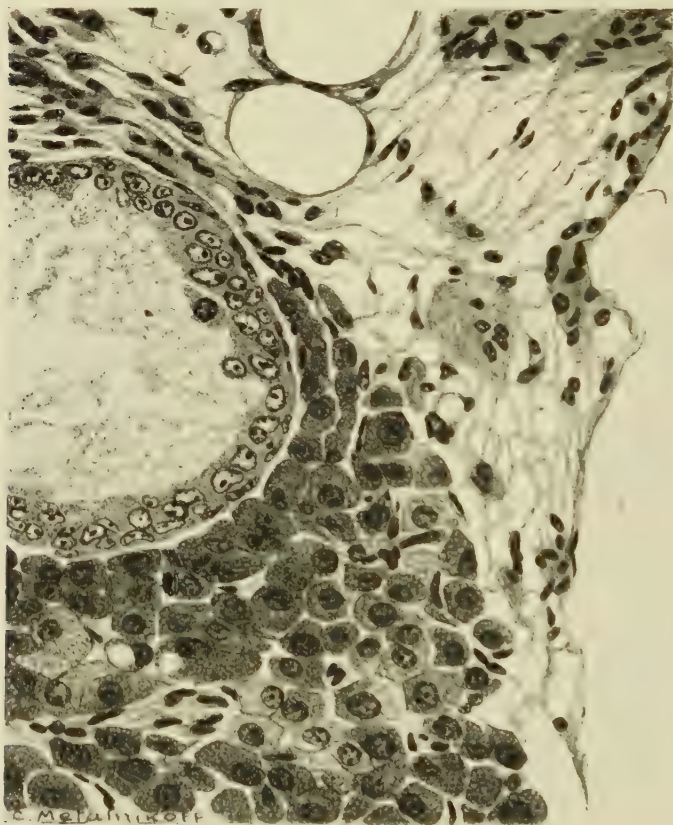


FIG. 26. — Sur le côté droit, paroi kystique de résorption dont les éléments se continuent avec la néostroma du granulome. A gauche, tube séminifère en voie d'involution creusé d'une lumière dégénérative, son revêtement est constitué d'éléments sertoliens épithélioformes. En haut, sur le côté droit, kyste de résorption. En bas, éléments interstitiels différenciés avec aspect spongieux.

Mais la disposition la plus curieuse de ce granulome est celle qui correspond à la phase avancée du processus scléro-cicatriciel. On observe un peu partout des zones d'aspect chéloïdien, très pauvres en éléments cellulaires ; le cytoplasme de ces derniers est le plus souvent incorporé aux fibrilles de la substance fondamentale conjonctive. Il s'agit donc de blocs de sclérose qui, malgré l'absence ou la rareté à leur intérieur, de vaisseaux sanguins, paraissent subir un accroissement plus ou moins régulier.

Ces zones, d'aspect spécial, ne sont d'ailleurs pas complètement isolées par une capsule ; elles restent incorporées au stroma général



FIG. 27. Même cas : Vue d'ensemble, de la paroi d'un kyste à contenu huileux. On reconnaît, en bas et en haut, des plasmodes d'architecture v. cuolaire, à droite, la paroi d'un tube en voie d'involution ; sur le côté gauche, la paroi kystique se continue avec de nombreux éléments allongés d'aspect fibroblastique, essaimés dans le stroma.

par de petits prolongements. Lorsqu'on recherche leur stade de début, on constate qu'elles se constituent aux dépens des éléments fibroblastiques du néostroma du granulome. Ceux-ci perdent progressivement leur cytoplasme, qui se transforme en une substance fondamentale fibrillaire répartie en strates concentriques.

3) NÉOFORMATION DU TISSU INTERSTITIEL ENDOCRINE : Le nodule, assez étendu, a une forme irrégulière ; sa structure correspond au stade I des néoformations interstitielles du chien précédemment décrites. Ces éléments ont conservé la différenciation interstitielle normale et en particulier, l'architecture spongieuse. Ils sont séparés par des capillaires sanguins. Les cavités d'apparence glanduliforme caractéristique du stade II sont déjà esquissées.

Etude critique

La production d'un nodule néoplasiforme d'éléments interstitiels différenciés, en pleine activité fonctionnelle, emprunte son intérêt aux deux faits suivants (1) ; elle n'avait pas été jusqu'ici signalée. LACASSAGNE et MONOD (323), après des injections de goudron dans le testicule de cinq lapins ont obtenu sur l'un d'entre eux, au bout d'un an, un sarcome dont ils n'ont pu préciser les liens génétiques éventuels avec l'interstitielle. Chez sept rats, les injections n'ont pas donné de résultats positifs, peut-être parce que les animaux sont morts trop tôt (de 2 à 7 semaines), alors que le rat de l'expérience précédente a survécu onze mois.

(2) Le petit nodule interstitiel ainsi obtenu par PEYRON et Sœur MARIE-SUZANNE a été provoqué par une seule injection de dibenzanthracène, représentant une dose maximum de $1/5^e$ de milligramme. Les nombreuses recherches effectuées dans ces dernières années sur les carbures cancérigènes, en particulier après injection dans le tissu conjonctif sous-cutané ou les organes, confirment qu'il est relativement facile d'obtenir des tumeurs bénignes ou malignes d'origine conjonctive, chez les souris et surtout le rat.

Mentionnons parmi la série de ces recherches celles de LACASSAGNE (1933), SANNIÉ, OBERLING et GUÉRIN (311), BOYLAND et BURROWS (1935), MIESCHER (1935), SCHURCH et WINTERSTEIN (1935), HAAGENSEN et KREHBIEL (317), LACASSAGNE et NYKA (1936)

SCHABAD (310), SHFAR (313), FIESER (314), VALADE (309), BURROWS (316), DUNNING, CURTIS et BULLOCK (319), ROUSSY et GUÉRIN (312). PROSHASKA (326) a obtenu chez la souris, en administrant du méthylecholanthrène par la bouche, la production de papillomes gastriques.

Par contre le cobaye et le lapin restent généralement réfractaires. WARREN n'a rien obtenu chez des cobayes qui avaient reçu pendant 14 mois des injections de dibenzanthracène dissous dans du cholestérol. MENKIN a également traité sans résultat des lapins par injections sous-cutanées de benzopyrène en solution huileuse, de cristaux de méthylcholanthrène, et par des injections aqueuses d'un produit dérivé du méthylcholanthrène. De même le badigeonnage de l'oreille des animaux par le benzopyrène, en solution benzénique, resta sans résultat.

Toutefois, des résultats positifs ont été obtenus par HAAGENSEN (317) chez le cobaye (liposarcomes) et par LACASSAGNE et NYKA chez le lapin (en badigeonnages cutanés et en injections dans le testicule).

HALBERSTAEDTER (330) a obtenu chez le hamster, à l'aide d'injections sous-cutanées de benzopyrène, 29 tumeurs sur 40 animaux traités. Histologiquement, il s'agit de sarcomes polymorphes.

L'action cancérigène intéresse les tissus les plus divers. Pour n'envisager que les seules tumeurs de la série conjonctive, leurs diverses variétés : fibrome, fibrosarcome, liposarcome, leiomyosarcome, et même rhabdomyome ont été obtenues consécutivement à des injections dans le tissu sous-cutané, de solutions aqueuses, benzéniques, huileuses, (ou incorporation à du lard après chauffage), des divers carbures : dibenzanthracène, benzopyrène, méthylcholanthrène, etc. *Les solutions colloïdales ne donnent guère de résultats. On peut obtenir assez facilement, en particulier chez le rat, à la suite d'une injection sous-cutanée unique d'un milligramme, le développement de sarcome avec métastases au bout d'une période variable de 5 à 7 mois et parfois moins.* On obtient le même résultat par insertion sous la peau d'un petit cristal de ces diverses substances. SHEAR (*Amer. J. of Cancer*, 2 mémoires, T. 26, p. 322, T. 36, p. 204, 1936) a obtenu chez la souris un sarcome greffable, quatorze mois après l'insertion d'une *petite boulette de cholestérol contenant une dose extraordinairement faible de dibenzanthracène* (0,0004 mgr.). Les souris de contrôle traitées par le cholestérol simple ne présentèrent aucune tumeur. Il semble que ce soit la plus petite dose reconnue jusqu'ici efficace et correspondant au même ordre de grandeur que la minime quantité d'oestrone qui permit à COOK et KENNAWAY (0,05 à 0,15 %) de ramener l'œstrus par injection sous-cutanée chez la souris femelle castrée et pour laquelle, du reste, on ignore la quantité entrée réellement en action au niveau de l'épithélium vaginal. *La dose de substance cancérigène est même beaucoup plus faible en réalité qu'on ne pourrait le supposer parce que ces carbures, en particulier le benzopyrène, ne se résolvent que difficilement, surtout à la suite de la réaction granulomateuse qui les isole à l'intérieur d'une coque conjonctive et rend ainsi plus difficile leur dissolution par les substances grasses contenues dans la lymphe tissulaire.* D'une façon générale, il semble que la présence d'huile favorise, par la réaction granulomateuse qu'elle détermine, l'apparition ultérieure de la tumeur.

La période de latence précédant l'apparition du sarcome varie suivant les animaux utilisés, le type de tumeur provoquée et les variétés de carbures utilisés. Certaines ont une action très rapide : pour le méthylcholanthrène la période moyenne au bout de laquelle apparaît la tumeur est de deux mois $1/2$, pour le benzopyrène 3 mois $1/2$, et pour le dibenzanthracène 7 mois. Voici quelques exemples :

1° Epithéliomes cutanés. — Exemples.

MAISIN et LIÉGEAIS (324). — Les souris sont badigeonnées deux fois par semaine par le 3,4 benzopyrène en solution à 1% dans le benzène. Les papillomes apparurent au 3^e jour, et au 109^e jour un animal autopsié présentait deux métastases pulmonaires. KOOK et KENNAWAY obtiennent le papillome cutané de la souris en 52 jours après badigeonnages au cholanthrène à 0,3 % dans la benzine. SCHURCH et WINTERSTEIN obtiennent un cancer de la peau chez la souris au bout du 99^e jour ; c'est-à-dire après 28 applications de benzopyrène en solution à 0,5 %.

DUNNING, CURTISS et BULLOCK (319) (*Amer. j. of Cancer*, février 1932) firent une étude minutieuse chez le rat et la souris des tumeurs conjonctives du tissu sous-cutané produites après injection de dibenzanthracène ou de benzopyrène en solution à 1 % dans de la paraffine chaude ; l'injection a été faite en des points multiples à des doses de 1 à 4 mgr. chez la souris, et de 2 à 24 mgr. pour les rats. La période de latence minima a été chez les rats de 76 jours pour le benzopyrène et de 151 jours pour le dibenzanthracène, et chez la souris de 63 jours pour le benzopyrène. La période diminue au fur et à mesure qu'on augmente la dose et le nombre des foyers

2° Les tumeurs conjonctives. MAISIN et COULIN (325) observent une tumeur chez un rat 25 jours après l'injection sous-cutanée de benzopyrène dans du lard fondu. SHEAR prélève au 42^e jour, la lésion sous-cutanée de la souris obtenue par le méthylcholanthrène utilisé en cristal ou en solution, et la greffe se montre positive. Il en fut de même pour une biopsie au 53^e jour, extirpée dans les mêmes conditions ainsi que pour la greffe d'un ganglion du voisinage prélevé à la même date.

D'une façon générale, les zones d'injection du méthylcholanthrène examinées au 75^e jour, montrent toujours une tumeur et SHEAR souligne que ces greffes positives de fragments prélevées au 47^e jour et au 53^e jour ne sauraient être attribuées à l'action des carbures contenus dans le fragment puisque les biopsies plus précoces : 11^e jour, 25^e jour, 30^e jour, n'ont rien donné à la greffe. Cette méthode de SHEAR contrôlant la nature néoplasique par la greffe est absolument rigoureuse.

3° Sièges des tumeurs. — Nous nous sommes bornés à ces indications relatives aux épithéliomas cutanés et aux tumeurs conjonctives du plan sous-cutané. Dans les viscères, des résultats positifs ont été obtenus de même façon : rein, vessie, prostate, testicule, foie, rate, péritoine, cerveau, poumons (Etudes récentes de SHIMKIN (321).

Au niveau du foie, l'o-amino-azo-toluène a permis d'obtenir les deux variétés bien connues des tumeurs de la travée hépatome, et l'épithélioma des voies biliaires intra-hépatiques. D'une façon générale, chacune des substances cancérigènes peut produire l'épithélioma aussi bien que le sarcome ; *alors qu'au contraire, l'arsenic chez l'homme ne produit guère que des épithéliomas*. Il faut noter toutefois que certaines substances sont beaucoup plus efficaces pour obtenir le sarcome plutôt que l'épithéliome, c'est le cas du triphénylbenzène (MORTON, BRANCH et CLAPP. *Amer. J. of Cancer*, 1936, T. 26, p. 754).

4° Variétés histologiques des tumeurs conjonctives obtenues. — Les données les plus étendues sont celles de DUNNING, CURTISS et BULLOCK (319). Sur 778 tumeurs de rats, obtenues par le benzopyrène, figurent 510 sarcomes, 209 myosarcomes probables, 33 rhabdomyosarcomes. Sur 76 tumeurs de rat, par dibenzanthracène, on trouve 53 sarcomes et fibrosarcomes, 15 rhabdomyosarcomes. Sur 452 tumeurs par benzopyrène chez la souris, ils trouvent 427 sarcomes, dont 63 d'origine musculaire.

LEWIS (329) sur 50 tumeurs obtenues chez la souris (une seule injection de 0,8 mgr. de dibenzanthracène) signale 28 sarcomes ou fibro-sarcomes à éléments fusiformes et 22 qui, outre ces éléments, présentent des dispositions paraissant traduire l'origine musculaire (myoblastes, cellules géantes, etc.). Il ne se prononce d'ailleurs pas nettement sur la signification de cette prolifération musculaire.

BONSER et ORR ont étudié 160 tumeurs obtenues pour la plupart à l'aide d'injections sous-cutanées de méthylcholanthrène chez la souris. Les sarcomes en constituent 96 % chez les mâles et 65 % seulement chez les femelles, ces dernières développant en effet assez souvent des tumeurs épithéliales mammaires (23 cas). Il existait 9 tumeurs mixtes classées comme carcino-sarcomes.

HAAGENSEN et KREHBIEL (317), sur 233 sarcomes obtenus chez la souris, par le benzopyrène, observent seulement un liposarcome. Sur 13 cobayes ayant reçu de nombreuses injections sous-cutanées de benzopyrène ayant survécu en moyenne 342 jours, 5 montrent au total 8 tumeurs dont 4 fibrosarcomes et 4 liposarcomes. Rappelons que le cobaye montre une tendance particulière au développement des liposarcomes. (Voir MAURY « Les tumeurs chez le cobaye », Monographie VII du laboratoire PEYRON, 1931.))

5° Analyse histologique par les cultures. Elle a été poursuivie par WARREN LEWIS et par DOLJANSKY et HALBERSTAEDTER. Ces derniers ont utilisé le sarcome du rat par benzopyrène ; ils y retrouvent à la fois des fibroblastes et des histiocytes. Ces derniers disparaissent au 5^e passage ; sur 25 cultures, maintenues par 16 repiquages pendant 51 jours, 23 furent greffées chez des rats normaux et restituèrent des tumeurs du type initial.

HEARN ajoutant à des cultures de fibroblastes de souris du méthyl-cholanthrène à 1/200 à 1 pour 1.000 observe des caractères anormaux dans les cinèses (en particulier dans la télophase).

6° Mode d'action. Il n'est pas strictement d'ordre local et les résultats de certains expérimentateurs permettent d'envisager une action d'ordre général, SCHABAD (310) utilisa 20 souris, recevant chacune sous la peau 3 injections de 1 mgr de 1-2-5-6 dibenzanthracène en suspension dans l'huile. Chez 1/3 de ces animaux l'auteur réussit à obtenir des tumeurs greffables et il observa en même temps, chez 6 animaux sur les 20 que comportaient l'expérience, des adénomes pulmonaires, comparables à ceux produits par les expériences du cancer du goudron.

7° Comparaison avec les observations antérieures sur les modifications histologiques du testicule après injections de carbures.

Ainsi que nous l'avons signalé au livre III, les animaux mâles recevant des injections sous-cutanées d'hormones femelles présentent un développement plus considérable des glandes mammaires et du tissu interstitiel. BURROWS (316) a fait de la question une étude spéciale et souligne que ces modifications sont peu marquées avec l'œstrone, beaucoup plus marquées au contraire avec l'équiline et l'œstradiol. L'hyperplasie interstitielle déjà nette au 5^e mois est très marquée au 9^e mois. Les tubes séminifères sont refoulés et en voie d'atrophie. Le processus est surtout marqué à la périphérie du testicule et au niveau du rete.

Mais dans les faits de cet ordre, il ne s'agit pas d'injections pratiquées dans le testicule lui-même. Les premières recherches dans ce domaine sont celles de TUCHMANN et DEMAY (322) faites au laboratoire d'histologie de la Faculté de Médecine de Paris, sous la direction du Professeur CHAMPY. Ces auteurs ont utilisé le cholestérol et le benzopyrène ; ils font l'injection dans un seul des deux testicules. Ils considèrent que le benzopyrène doit passer dans la circulation générale, puisque le testicule non injecté présente lui aussi des réactions inflammatoires ; ils soulignent aussi *les modifications de l'hypophyse qui expliqueraient la réaction atrophique des tubes séminifères du testicule non injecté.*

8° Mécanisme de l'action cancérigène. — L'ensemble des recherches tend actuellement à confirmer la conception générale récemment développée par BROCK, DRUCKREY et HAMPERL (1939), elle s'appuie sur le fait bien établi que les carbures exercent sur les tissus une nécrose de degré proportionnelle à celle de la dose utilisée. Il en résulte un magma en dégénérescence graisseuse qui *représente un excellent milieu de dissolution de la substance cancérigène active*, laquelle n'est pas hydro-soluble. Ces foyers sont d'autre part une source d'intoxication, laquelle est limitée par la réaction conjonctive

périphérique. Cette action explique que les carbures puissent empêcher les greffes des tumeurs, mais *elle n'a rien à voir avec l'action cancérigène proprement dite et ne l'empêche pas*. PEYRON estime que cette conception de BROCK s'appliquerait aux tumeurs de l'interstitielle. D'autre part, nous sommes déjà en mesure de comparer l'activité cancérigène respective des carbures avec celle des hormones mâles ou femelles. Le professeur LACASSAGNE, qui fait autorité dans ces questions, vient de conclure récemment (323 bis) que, contrairement à ce qu'on avait pu penser au début, les hormones femelles (substances œstrogènes) *n'exercent pas une action cancérigène élective sur les cellules du tissu conjonctif*, que, par contre, les hormones mâles, en particulier la testostérone, ont fourni une proportion impressionnante de sarcomes sous-cutanés, contredisant l'hypothèse d'une action anti-cancéreuse de l'hormone mâle. D'autre part, les traumatismes répétés doivent jouer un rôle dans la genèse de certains sarcomes.

•

CHAPITRE III

Production chez le rat d'une tumeur maligne de la glande interstitielle, consécutivement à l'injection intra-testiculaire de tissu autolysé de lépromme humain (*fig. 28 à 33*)

Ce fait expérimental, d'un intérêt considérable, vient de faire l'objet d'une note récente de M. PEYRON et de Sœur MARIE-SUZANNE qui poursuivent depuis plusieurs années, en collaboration avec M. JEANSON, la comparaison de la lèpre murine (STÉPHANSKY) et des lésions produites chez le rat par l'inoculation réelle ou supposée de la lèpre humaine (bacille de HANSEN).

Quatre rats mâles adultes ont reçu dans les testicules 1/10^e de centimètre cube d'une émulsion d'un lépromme prélevé sur l'oreille d'un lépreux de 32 ans, atteint depuis 12 ans d'une lèpre mixte du type N¹ L². L'injection dans le testicule gauche des animaux fut faite, la première le 25 juin ; celle du testicule droit, le 17 octobre.

Deux femelles ont reçu quatre injections d'une même quantité dans les régions inguinale et axillaire. Le lépromme avait été coupé en fragments laissés dans l'eau distillée ; 50 jours après, ils furent broyés pour préparer l'émulsion. Les frottis de celle-ci montraient de nombreux bacilles de Hansen, lesensemencements sont restés négatifs.

On a comparé les coupes histologiques des fragments frais et autolysés ; ces derniers avaient subi une nécrose incomplète, les éléments cellulaires restaient encore reconnaissables et montraient des bacilles beaucoup plus nombreux que dans les fragments fixés à l'état frais. *Ce fait établit la multiplication des bacilles dans le tissu autolysé.* Les femelles n'ont présenté aucune lésion spéciale en dehors du granule banal de résorption.

Des quatre mâles, deux développèrent des tumeurs visibles dès le troisième mois ; chez le premier, sacrifié 119 jours après l'injection, le scrotum gauche était distendu par une masse atteignant le volume de la tête de l'animal et débordant de cavité pelvienne par un prolongement abdominal ; sa structure était jaunâtre ou grisâtre suivant les points, sa consistance demi-molle ; le poumon droit montrait un nodule métastique sous-pleural de 2^m/5 de longueur.

Chez le second rat, les deux testicules avaient reçu l'injection à des dates différentes. Le gauche, extirpé au bout de 243 jours, était

augmenté de volume ; la section montra une tumeur occupant les deux tiers de l'organe. Dans le testicule droit, l'injection avait été pratiquée plus tard, l'animal fut sacrifié au bout de 121 jours ; *les lésions moins anciennes étaient encore à l'état de petits nodules isolés*. Dans les tumeurs des deux animaux, les bacilles de HANSEN n'ont pas pu être retrouvés. D'autre part, les divers essais de greffe de la seconde tumeur du deuxième rat sont restés négatifs.

Histologiquement. — A) Il convient d'envisager d'abord, parce qu'elles sont moins avancées, les lésions testiculaires bilatérales du second rat.

1° TESTICULE DROIT : Lésion de 121 jours. On trouve plusieurs nodules isolés, et de petit volume. Les parties restées intactes du parenchyme montrent des tubes séminifères normaux (spermatogénèse). C'est seulement à l'intérieur, et à la périphérie des nodules néoplasiques, que les tubes, devenus aspermatogènes, montrent les aspects habituels de la régression, identiques à ceux du testicule ectopique et sénile (structure purement sertolienne avec noyaux périphériques).

CONFIGURATION GÉNÉRALE : Le plus volumineux de ces nodules représente une petite tumeur au début, de nature sans doute bénigne, mais qui se distingue des simples hyperplasies de l'interstitielle par la présence à la périphérie des massifs d'une zone germinative indifférenciée, riche en petits noyaux serrés de forme ovoïde.

De façon générale, ces zones germinatives sont particulièrement nettes au voisinage des tubes séminifères refoulés par la tumeur. Dans les parties centrales, au contraire, le cytoplasme revêt une architecture spongieuse et les noyaux deviennent plus volumineux.

La morphologie endocrinienne est complétée par la présence des capillaires sanguins d'une part, et celle de cavités glanduliformes (comme dans le stade II des tumeurs du chien).

Ce matériel est même particulièrement favorable pour mettre en évidence le mode de développement de ces cavités d'excrétion (en apparence exocrine) ainsi que leur distinction avec les capillaires sinusoides issus du stroma. Le début de la formation des cavités est représenté par le gonflement de certains éléments spongiocytaires qui deviennent énormes et subissent ensuite une fonte dégénérative. Il est inutile de reprendre à ce propos la description détaillée des cavités déjà apportées au Livre I. Notons toutefois que la seule différence des nodules de ce testicule de rat, par rapport aux tumeurs du chien, est la netteté et la continuité de la zone germinative périphérique à petits noyaux serrés.

2° TESTICULE GAUCHE (fig. 28, 29, 30, 32) : Ici, la néoformation interstitielle est plus étendue. Les nodules plus nombreux et surtout confluent ont détruit les deux tiers du parenchyme de l'organe.

La zone germinative de la périphérie des massifs se retrouve encore, mais elle paraît moins étendue relativement à la zone centrale différenciée qui a subi un accroissement considérable. D'autre part, cette zone germinative montre une tendance marquée à l'effilochage ou à l'essaimage qui faisait défaut dans la tumeur du testicule droit.

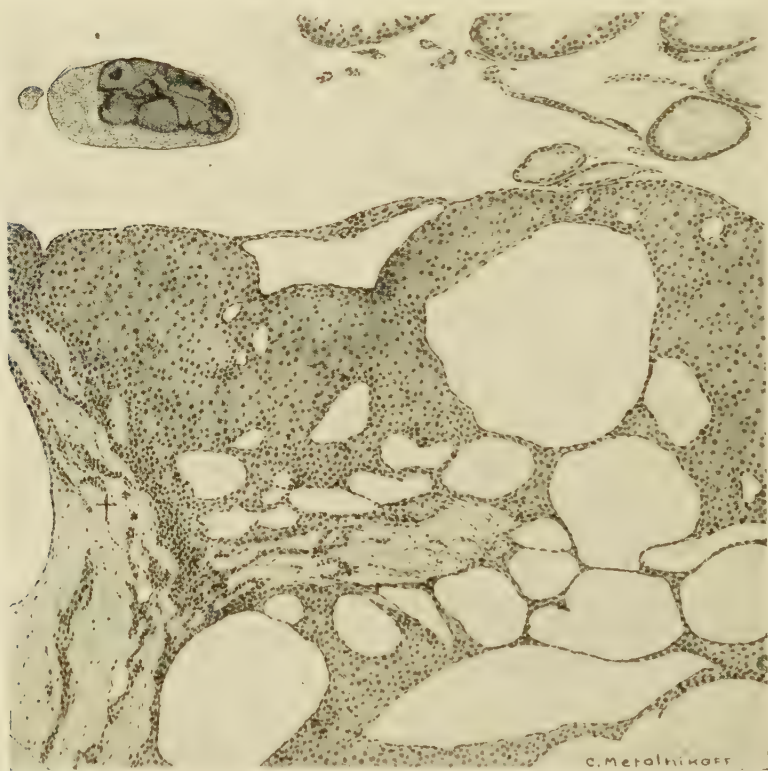


FIG. 28. — Injection à des rats d'un tissu de lépreme humain autolysé avec bacilles de Hansen —. Testicule gauche du Rat 2 : Figure d'ensemble montrant dans l'angle gauche la topographie de la tumeur qui occupe les 2/3 de la surface de section du testicule. A droite et au-dessous, configuration générale des massifs néoplasiques : leurs cavités sanguines sont ici en blanc ; dans l'angle supérieur et droit, on reconnaît les tubes séminifères refoulés.

Sur le côté gauche, au voisinage de la croix, le stroma est infiltré par de petits amas ou tractus, issus de l'assise génératrice du massif périphérique. (Fig. communiquée par A. PEYRON et Sœur MARIE-SUZANNE.)

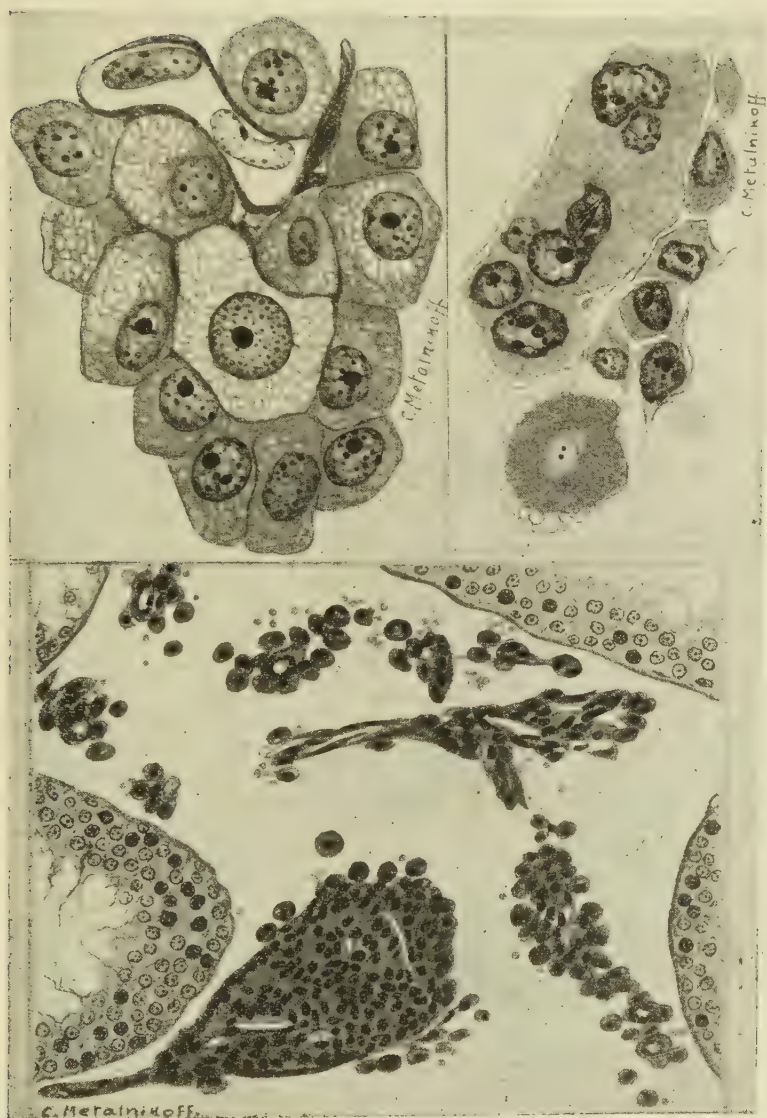


FIG. 29. — Montre trois stades successifs de la prolifération intersti-
tielle déterminée chez le rat par l'injection dans le testicule d'un tissu
de lépreme autolysé avec bacille de Hansen.

En bas, tumeur du testicule gauche du rat 2. Vue d'ensemble à un
faible grossissement, montrant dans l'intervalle des tubes séminifères, une
zone œdématiée d'apparence lymphatique avec les travées du squelette
conjonctivo-vasculaire. Elles s'épaississent, en constituant un des nodules

perlés qui représentent le début de la néoformation interstitielle. Dans ce nodule, les espaces laissés en blanc correspondent aux capillaires sanguins. Pour le fort grossissement de ces nodules, voir la figure 30.

En haut et à gauche, massifs d'éléments interstitiels différenciés dans les nodules de l'autre testicule du même rat. A la partie supérieure du massif, on reconnaît un capillaire sanguin avec ses noyaux. En haut et à droite, tumeur maligne du rat N° 1. Le point figuré montre côte à côte, de petits éléments indifférenciés, des plasmodes à noyaux multiples et en bas, un gros élément sectionné au niveau de la sphère (diplosome).

La figure 28 montre bien les cordons allongés ou réticulés, en voie d'infiltration dans le stroma conjonctivo-vasculaire, (qui est d'ailleurs un néo-stroma considérablement modifié par l'œdème et les hémorragies). Bien que cette infiltration du stroma par les éléments fertiles ne comporte pas pour les tumeurs de l'interstitielle un pronostic aussi grave que pour celles des autres parenchymes ou organes, *elle établit néanmoins de façon certaine un changement dans la nature de la tumeur.*

Les cavités glanduliformes sont devenues ici plus volumineuses que dans la tumeur du testicule précédent.

Toutefois, les éléments conservent le même stade de dédifférenciation. La particularité la plus intéressante est la présence, dans le parenchyme séminifère encore intact, de petits nodules périvasculaires

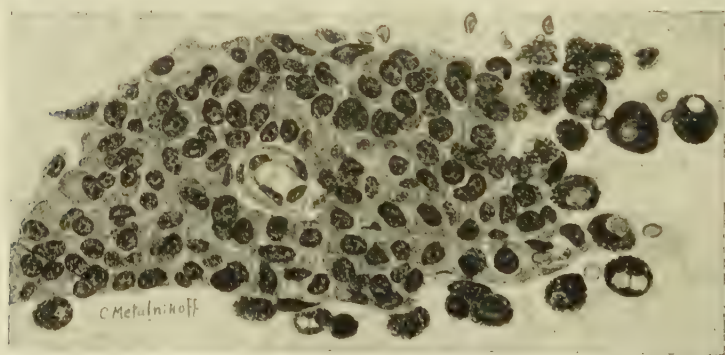


FIG. 30. — Vue d'ensemble d'un des petits nodules de début de la prolifération interstitielle du testicule gauche du rat N° 12, après injection de tissu lépreux autolysé. Le capillaire sanguin du centre est entouré par plusieurs assises d'éléments interstitiels jeunes, de forme ordinairement polyédrique, pourvus d'un cytoplasme acidophile finement granuleux et de noyaux dont la chromatine offre un aspect réticulé spécial.

A droite et en bas, on reconnaît des éléments d'un aspect différent, et de dimensions plus étendues, ce sont des histiocytes chargés de grains bleus (coloration vitale au bleu trypan). Ils sont normalement incorporés en assez grand nombre à l'interstitielle chez le rat comme chez la souris et ne paraissent pas ici participer à la néoformation.

représentant des foyers pluricentriques de la néoformation interstitielle au début. Ils sont constitués par plusieurs assises, tantôt irrégulières, tantôt concentriques, de petits éléments groupés à la périphérie des lumières vasculaires, à la façon des cellules adventitielles. Initialement, ils forment de nombreux tractus réticulés ou allongés (fig. 29). Souvent, avec les progrès de la prolifération, ce sont des massifs de forme ovoïde ou sphérique. La structure de leurs éléments apparaît avec une particulière netteté (fig. 30), après les colorations à l'hématoxyline au fer et au VAN GIESON et les méthodes trichromiques de MASSON. Les noyaux sont petits, de forme variable, allongée ou régulièrement ovoïde; leur chromatine réticulée (8 à 10 petits grumeaux par noyaux) offre un aspect caractéristique.

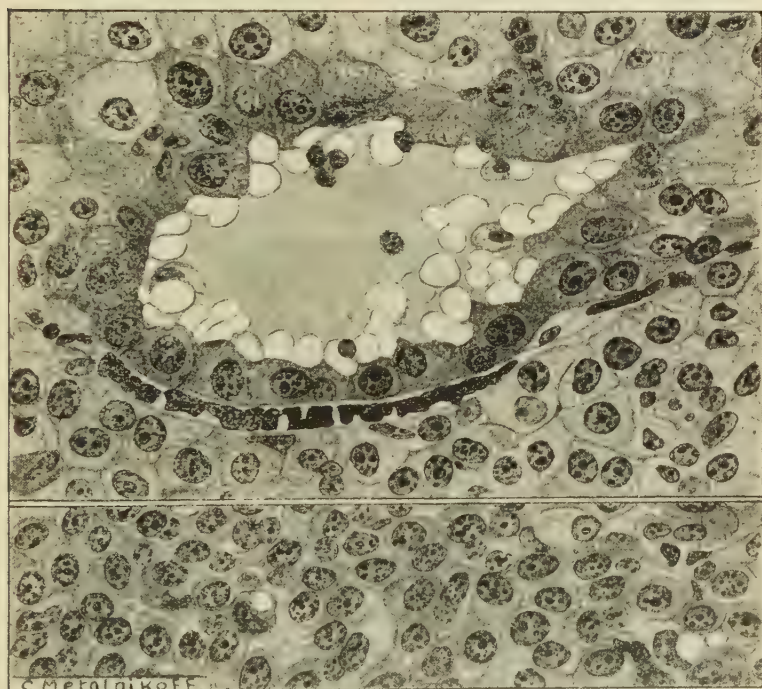


FIG. 31. — Même série de rats. Vue d'ensemble prise dans le testicule droit du rat 2. En bas, assise germinative de la périphérie d'un massif, petits éléments indifférenciés à cytoplasme dense.

En haut, éléments interstitiels plus volumineux et différenciés : au centre, cavité glanduliforme rappelant celle d'un follicule thyroïdien, bordée d'éléments de type spongieux ou en cours d'excrétion (petites vésicules claires à leur pôle libre). Noter la distinction et l'indépendance du capillaire de stroma, situé à la périphérie, reconnaissable à sa forme allongée et à ses hématies (BOUIN, trichrome).

Le cytoplasme d'architecture homogène ou finement granuleuse, révèle l'acidophilie qui s'accroît plus tard dans les volumineux massifs. La comparaison de ces petits foyers pluricentriques entre eux, ainsi qu'avec la tumeur proprement dite, est d'un grand intérêt. Elle établit que ces nodules périvasculaires *d'aspect si spécial, qui n'ont jamais pu être constatés dans les tumeurs du chien, représentent des*

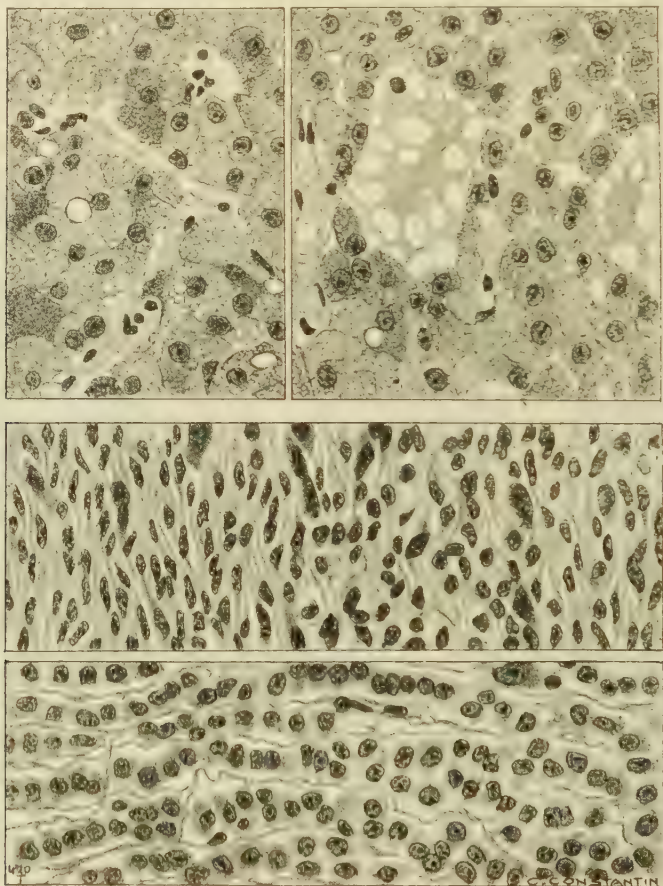


FIG. 32. — En haut, deux zones différentes de la tumeur gauche du rat 2. Les éléments néoplasiques présentent les caractères cytologiques des cellules interstitielles normales, la seule particularité de la morphologie néoplasique étant la présence de cavités d'aspect glanduliforme à contenu variable. (BOUIN, trichrome de MASSON). Au milieu, tumeur maligne du rat 1 ; zone fortement dédifférenciée, d'aspect sarcomatiforme. — En bas, même tumeur. Zone dans laquelle les éléments néoplasiques disposés en petits cordons conservent les caractères cytologiques de l'interstitielle (BOUIN, hématoxyline ferrique, VAN GIESON).

foyers d'éléments interstitiels jeunes, et non pas une simple agglomération périvasculaire d'éléments normaux préexistants.

Cette opinion paraît en particulier confirmée par le fait qu'ils subissent ultérieurement la différenciation normale lorsque ces petits amas perlés ont atteint un volume plus considérable.

D'autre part, il faut souligner le fait important que la structure de ce petit nodule germinatif se retrouve dans la zone périphérique des volumineux massifs du testicule gauche.

En résumé, les deux testicules de ce rat présentent des lésions dont la dissemblance paraît simplement liée à leur âge différent, plus avancé

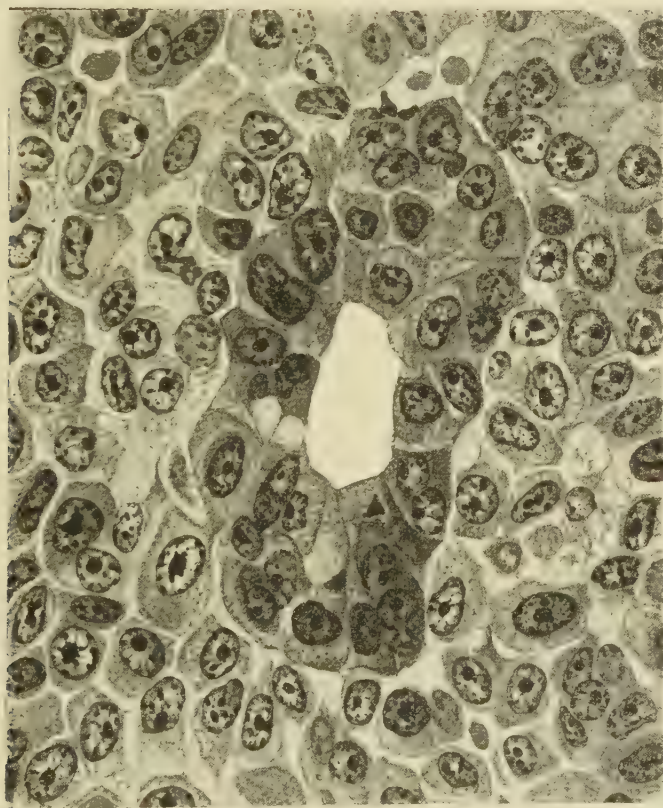


FIG. 33. — Tumeur maligne du rat I. Vue au fort grossissement des éléments néoplasiques qui ont un gros noyau vésiculeux, un cytoplasme granuleux acidophile. La cavité glanduliforme du centre est caractéristique de la morphologie néoplasique de l'interstitielle.

dans le testicule gauche : l'ensemble de leurs caractères indique qu'il s'agit d'un même processus saisi à des stades différents. Il faut toutefois noter que les petits nodules perlés que nous venons de décrire, sont beaucoup plus rares dans le testicule droit.

B) **Rat I.** — Le tissu néoplasique se distingue de celui du rat II par le caractère diffus et dédifférencié de la néoformation. Un anatomo-pathologiste qui ne serait pas familiarisé avec les dispositions des tumeurs interstitielles et qui *ne serait pas éclairé, d'autre part, par celle des deux testicules du rat précédent, pourrait croire qu'il s'agit simplement d'un sarcome polymorphe*. En réalité, on retrouve en de nombreux points l'architecture endocrine générale et surtout les dispositions cytologiques caractéristiques (acidophilie marquée du cytoplasme, contraste entre l'endoplasme granuleux et l'exoplasme vacuolaire, sphère avec diplosomes) qui ne laissent aucun doute. La coloration par l'hématoxyline au fer et les méthodes trichromiques est naturellement indispensable. Les variations du rapport nucléoplasmique, en particulier la présence des noyaux géants, sont beaucoup moins caractéristiques des sarcomes que des tumeurs interstitielles. Mais c'est surtout la présence des cavités glanduliformes d'excrétion qui permettrait à elle seule, même en l'absence des lésions testiculaires moins avancées de l'autre animal, d'établir l'origine interstitielle. Il faut toutefois éviter la confusion avec les simples cavités du tissu adipeux, à la périphérie desquelles se disposent les éléments de la néoplasie dans les zones d'extension. En somme, les seules particularités topographiques, traduisant la dédifférenciation et la malignité, sont la présence en tous les points de petits cordons irréguliers constitués de petits noyaux et leur transformation par place en éléments multinucléés, qui n'atteignent d'ailleurs pas de grandes dimensions. Les mitoses sont nombreuses, surtout dans la zone d'extension périphérique. Les dispositions de la métastase pulmonaire sont identiques aux précédentes.

Conclusions du Livre IV

Les trois processus expérimentaux qui ont conduit à l'apparition des tumeurs dans le testicule de nos rats correspondent à la mise en jeu de facteurs bien différents. En ce qui concerne, tout d'abord, la rapidité de production des tumeurs, c'est incontestablement avec les tissus lépreux autolysés que la période de latence a été la plus courte, surtout dans la tumeur maligne du rat I. Elle a été beaucoup plus longue (10 mois) pour les rayons X ; mais ce cas étant jusqu'ici unique, nous manquons d'éléments de comparaison. La durée également longue de l'évolution dans le cas du dibenzanthracène (11 mois) dépassant le délai habituellement observé chez le rat après injection des carbures cancérogènes, est vraisemblablement liée au fait qu'une injection unique à dose faible avait été pratiquée. Cette observation encore unique dans

le cancer expérimental, pourra servir provisoirement de type étalon. Il ne faut pas perdre de vue d'autre part, que même dans le plus court des 3 processus, la période de latence a toujours été plutôt longue, si l'on tient compte de la rapidité relative avec laquelle les sarcomes apparaissent ordinairement chez le rat.

On sait que d'une façon générale, suivant une loi bien établie, la durée d'évolution des tumeurs, tant spontanées qu'expérimentales, est liée à la durée de la vie de l'animal.

Cette période de latence prolongée, chez nos rats, est vraisemblablement en rapport avec la nature spéciale du tissu interstitiel ; mais cette notion ne pourra être confirmée que par les résultats auxquels conduiront ultérieurement de nouveaux essais expérimentaux. En somme, le seul facteur pathogénique commun aux trois cas, est l'apparition rapide ainsi que le degré très marqué de l'involution atrophique des tubes séminifères. Il est vraisemblable qu'elle constitue le stade préliminaire indispensable, en rompant l'action de symbiose trophique exercée par le tissu interstitiel sur le tissu séminifère en activité spermatogénétique. Notre maître poursuit, en collaboration avec M. JANSON et Sœur MARIE-SUZANNE, des recherches sur le rat qui permettent la comparaison des lésions expérimentales produites, en particulier dans le testicule, par la lèpre humaine d'une part et la lèpre murine (maladie de STÉPHANSKY) de l'autre.

L'involution atrophique des tubes séminifères, après injection du tissu de léprome humain, est particulièrement brutale ; et peut-être faut-il y voir l'explication de l'évolution particulièrement rapide de la tumeur du rat I, développée avec ses métastases pulmonaires au bout de 119 jours.

LIVRE V

COMPARAISON DES DIVERSES VARIETES DE TUMEURS ENDOCRINES MALES OU MASCULINISANTES. LES SYNERGIES DU CORTEX SURRENAL ET DE L'INTERSTITIELLE

La glande interstitielle peut s'observer même à l'état hyperplasique en dehors du testicule normal, dans des malformations où des tumeurs de la gonade des sujets femelles ; elle n'est d'ailleurs pas le seul tissu dont les tumeurs exercent une action masculinisante ou arrhénogène ; cette dernière se retrouve dans les tumeurs du cortex surrénal, dans certaines tumeurs du thymus, dans le syndrome vraisemblablement polyglandulaire de CUSHING, dans les arrhénoblastomes et lutéinomes de l'ovaire. On peut donc esquisser déjà entre ces hyperplasies ou tumeurs diverses une comparaison portant à la fois sur leurs évolutions cellulaires, l'activité synergique de leurs hormones et leur retentissement physiologique. Toutefois, cette étude comparative ne pourra donner des résultats satisfaisants que lorsqu'on disposera d'observations anatomo-cliniques plus nombreuses, et surtout plus complètes, aussi bien pour la démonstration des hormones mâles et femelles dans les urines, que pour l'étude cytologique des tumeurs.

Nous allons (1) rappeler l'évolution de nos connaissances sur les hormones mâles, (2) résumer succinctement les faits relatifs à l'action masculinisante des tumeurs de l'ovaire, du thymus, de l'hypophyse (syndrome de CUSHING) chez l'homme et chez les animaux, (3) étudier avec plus de détails le syndrome génito-surrénal et l'action androgène du cortex.

1) Hormones mâles.

Les études initiales de PEZARD (1913) et GOODALE établirent que la croissance de la crête du chapon fournissait un test commode pour mesurer l'activité des hormones mâles. On en a ensuite reconnu un second, celui de l'hypertrophie des vésicules séminales. La présence des hormones dans les urines ne fut décelée qu'en 1929.

On devait ensuite obtenir les hormones mâles au moyen des extraits testiculaires ou par voie synthétique, puis reconnaître leurs formes diverses de dégradation ou d'élimination par les urines. La testostérone fut obtenue en partant du testicule lui-même ; l'androstérone, 15 à 20 fois moins active, représente son produit d'excrétion urinaire. L'ordre d'activité décroissante des substances hormoniques mâles dans l'urine, en prenant comme test la crête du chapon, est le suivant : Androstérone 1 ; Deshydro-androstérone 1/3 ; Iso-androstérone 1/7°. KOCHAKIAN (348) note à ce propos que les différences d'activité ne sont pas les mêmes dans tous les domaines : par exemple les hormones urinaires sont beaucoup plus efficaces que la testostérone pour obtenir la régénération de la prostate chez le rat blanc castré.

Divers expérimentateurs McCULLAGH (533), KOCH, WINTERSTEINER, SMITH ont été amenés à envisager la pluralité des hormones testiculaires. Leurs interprétations sont multiples : soit une pré-hormone mâle ou neutre, soit une substance favorisante (substance X de Laqueur) soit une substance inhibitrice ; la pré-hormone inactive serait activée au contact d'extraits divers des tissus ou expérimentalement par l'ébullition en milieu acide.

En faveur de l'existence d'une hormone inhibitrice, on peut remarquer que le tissu testiculaire desséché pendant plusieurs jours à 30° est moins efficace que celui porté à 65° ; il s'agirait peut-être d'une enzyme inhibitrice qui serait détruite aux hautes températures.

Les études de PEYRON et de SALOMON, sur les tumeurs interstitielles du chien, permettent d'espérer que la question sera résolue par la comparaison chimique et physiologique des extraits de tumeurs interstitielles (en particulier chez le chien) *avec les extraits testiculaires et les hormones synthétiques jusqu'ici obtenus, mais dont les liens avec le tissu séminifère ou l'interstitielle ne sont pas encore précisés.*

De nombreux faits cliniques ou expérimentaux ont établi le rôle des hormones mâles : (a) dans le maintien ou le retour des caractères sexuels secondaires chez les sujets castrés ; (b) dans la masculinisation expérimentale avec inversion du sexe au cours du développement embryologique, en particulier chez le poulet ; (c) dans la régression chez la femme des hypertrophies ou tumeurs (par exemple : mammaires), dues vraisemblablement à un taux excessif des hormones femelles ; (d) dans la régression chez les sujets mâles de certaines lésions ; hypertrophie prostatique, hypertrophies et tumeurs mammaires (KAUFMAN (347), 1939), liées à l'insuffisance hormonique du porteur.

Plus récemment, on a reconnu la présence dans chaque sexe de deux hormones mâle et femelle (folliculine) à des taux naturellement très différents. Des explications théoriques diverses ont été proposées. D'une façon générale et dans chaque sexe l'hormone hétérosexuelle représenterait soit une simple transformation de l'hormone normale, soit une sécrétion spéciale et distincte : par exemple, chez la femme, l'hormone mâle proviendrait du cortex surrénal. Il faut souligner que chez la femme les hormones mâles sont susceptibles d'exercer des actions multiples et contradictoires sur le cycle œstrien, sur l'utérus, la glande mammaire, les

troubles de la ménopause (qu'elles amélioreraient dans certains cas mais qu'elles aggraveraient dans d'autres par production ou exagération de l'hirsutisme et du virilisme, etc.). Pour ces questions qui débordent du cadre de notre étude, on peut se reporter à l'étude de KURZROK (346), BIRNBERG et S. LIVINGSTON.

L'élimination par les urines des hormones mâles synthétiques et celle des extraits testiculaires paraît s'effectuer de façon identique, mais les quantités éliminées varient considérablement suivant les conditions cliniques ou expérimentales. L'hormone n'agirait pas seulement par son pouvoir catalytique mais subirait des modifications moléculaires. D'autre part, l'hormone urinaire ne serait pas nécessairement un produit résiduel inactif, car si on la réinjecte dans l'organisme on constate qu'elle est de nouveau utilisée et absorbée en partie.

Le rythme d'excrétion urinaire peut être suivi par des méthodes colorimétriques. Ces études sur l'urine des sujets castrés ont donné chez l'homme des résultats contradictoires. Voici les résultats de quelques études récentes sur l'emploi thérapeutique des hormones mâles.

PARKES (*Lancet*, t. 233, p. 902, 1937) souligne que ce n'est pas tant le taux exact des hormones mâles ou femelles que leur proportion respective qui peut renseigner sur l'état fonctionnel des gonades.

HANSEN et GOLLOWAY (*J. Urol.* 1937, p. 397) ont comparé l'élimination urinaire des hormones mâles chez 61 sujets normaux ou atteints de lésions diverses. Ils notent le fait important que le taux hormonal ne paraît pas diminué dans les cas de régression fonctionnelle des tubes séminifères et qu'il n'est jamais augmenté dans l'hypertrophie prostatique.

RUSH et KUNDERT (*J. Urol.*, t. 38, p. 316, 1937) ont mesuré (rats et souris) des hormones urinaires sur 16 malades dans 16 cas d'hypertrophie prostatique. Ils trouvent en moyenne une quantité équivalente (21 unités), d'hormones femelles et d'hormones mâles, alors que chez 12 hommes normaux, les proportions respectives sont de 22 et 55. Ce serait donc la chute des hormones mâles plutôt que l'accroissement des hormones femelles qui serait en jeu.

TURNER (*Endocrinology*, juin 1939), a étudié par le propionate de testotérone 54 sujets atteints d'insuffisance testiculaire avec, parfois, des malformations associées de l'appareil génital. Les résultats sont dans l'ensemble, favorables.

GLASS, DENEL et WRIGHT (*Endocrinology*, avril 1940), viennent d'apporter la première étude méthodique sur l'hormonologie urinaire dans l'homosexualité. Ils trouvent que la proportion des hormones mâles par rapport aux hormones femelles, est considérablement diminué chez les 2/3 des sujets.

2) Variétés de tumeurs masculinisantes.

1° OVAIRE. — (A) Les arrhénoblastomes.

On décrit sous ce nom des tumeurs développées chez des femmes ou des jeunes filles dont les fonctions génitales étaient jusqu'alors normales.

Il en existe actuellement près de 50 cas. La tumeur ovarienne entraîne plus ou moins rapidement les symptômes suivants : arrêt de la menstruation, apparition de caractères sexuels masculins : barbe, chute des cheveux coïncidant avec une hypertrichose de type masculin (visage, pubis, thorax), modification du timbre de la voix, hypertrophie clitoridienne, disparition ou atténuation des panicules adipeux, surtout sur la hanche et les fesses, et, consécutivement, saillie des muscles. Etat acnéique et pigmenté de la peau du visage, épaississement des os, troubles psychiques très marqués conduisant au suicide ou à la folie. Après ablation de la tumeur, ces symptômes disparaissent avec une rapidité parfois extraordinaire et les malades peuvent devenir enceintes au bout de quelques mois. L'infantilisme et l'hermaphrodisme, souvent notés dans le séminome ovarien (HOCHE (345), font complètement défaut.

L'origine de ce type néoplasique spécial est toujours l'objet de discussions. Tous les auteurs considèrent (à l'exception peut-être de KREDIET) que l'action masculinisante des tumeurs des glandes génitales en général, doit être liée à l'action de leurs éléments endocrines. Toutefois, la nature et l'origine de ces derniers, dans les arrhénoblastomes, ne sont pas encore établies. MEYER (353) qui, à Berlin, a groupé un nombre considérable de ces tumeurs et leur a donné le nom d'arrhénoblastomes, a décrit minutieusement leur histopathologie complexe : c'est un mélange de formations épithéliales tubuliformes ou réticulées et de zones sarcomatoïdes. *Mais la morphologie purement descriptive des études de MEYER ne s'inspire pas assez de l'embryologie et de la pathologie comparées.* PEYRON (55) a mis en évidence récemment le grand intérêt qui s'attache à la comparaison de ces tumeurs avec la gonade des bovidés atteints de free-martinisme (curieuse variété d'état insexué qui s'observe dans la gemellité bizigotique des bovidés) (voir SALOMON, p. 219).

Dans cette malformation qui est liée à la présence d'une arcade vasculaire entre les 2 placentas, le passage des hormones du jumeau mâle dans la circulation du jumeau femelle empêche sinon l'apparition du moins le développement complet de la 2^e poussée corticale femelle de l'ovaire. Celui-ci est dès lors représenté par un testicule plus ou moins rudimentaire dont les tubes séminifères sont arrêtés au stade de la préspermatogenèse. Les études de PEYRON et DRIEUX ont établi l'origine de l'hyperplasie interstitielle dont la présence et surtout l'origine avaient échappé aux études fondamentales de LILLIE. Elle provient d'une métaplasie des cordons sexuels, ce qui explique d'ailleurs la disparition plus ou moins complète des tubes et l'absence des gonies notées depuis longtemps. Or dans certains arrhénoblastomes (par exemple dans le cas STRASSMANN), on retrouve précisément un processus analogue, à la périphérie ou à l'extrémité de certains cordons massifs épithéliaux vraisemblablement issus de l'épithélium germinatif et correspondant à des cordons médullaires.

Cette convergence dans la morphogénie de la gonade du free-martin et de la tumeur mâle de l'ovaire, qui résulte des premières recherches de PEYRON et DRIEUX *ne pourra être appliquée à leur endocrino-phy-*

siologie que lorsque l'élimination des hormones urinaires aura pu être comparée dans les deux cas.

D'autre part, une interprétation différente est soutenue par BERGSTRAND (332 bis) d'après une série de cas d'ailleurs bien étudiés, il admet l'origine lutéinique (corps jaune ou atresie folliculaire). Au cours d'une discussion (*Pathological Society* de New York, 27 janv. 1938), relative à la tumeur masculinisante de ROTTINO, SCHILLER (358 bis, b), qui, à Vienne, puis en Amérique, a étudié un nombre considérable d'arrhénoblastomes (près de 25), met en doute l'origine lutéinique, aussi bien pour ce cas que pour la groupe général des arrhénoblastomes. MEYER (353) affirme que « ni les cellules de LEYDIG, ni l'épithélium des canalicules séminifères ne masculinisent ; la masculinisation est d'autant plus fréquente et plus forte que la tumeur s'éloigne davantage de l'aspect testiculaire ». En fait, cette assertion est inexacte pour l'interstitielle ; d'autre part, la notion de l'origine mésothéliale des premiers stades de l'interstitielle embryonnaire mise en évidence par PEYRON *résout la difficulté et peut expliquer les contradictions apparentes* ; il est probable que les cas nouveaux confirmeront la présence d'éléments interstitiels jeunes et actifs provenant de cordons sexuels ou médullaires, suivant le processus observé chez le Free-Martin par PEYRON et DRIEUX.

(B) *Les tumeurs du corps jaune.*

On sait qu'elles sont très rares et même discutées. Certains pathologistes les rattachant aux folliculomes de la granulosa et d'autres à des surrénales accessoires ; nous avons énuméré plus haut, à propos des tumeurs ovariennes décrites comme hypernéphromes les cas de luteinomes. Il nous suffit donc de mentionner ici les observations dans lesquelles on signale l'aménorrhée et des phénomènes divers de masculinisation. BINGEL (333 bis), SELLHEIM (359), COCASCESCO-DRAGANESCO (338), ESAU (341) et BOTTLNER. La tumeur de ROTTINO (356) s'était développée chez une jeune fille qui, à l'âge de 19 ans (mai 1933), commença à présenter des signes de virilisme (aménorrhée, hirsutisme... etc.). On vérifia la présence dans les urines d'un taux excessif d'hormones mâles (15 à 17 U. par litre) et celle restreinte d'hormones femelles (3 unités rat). On pratiqua (en 1937) l'extirpation d'une tumeur de l'ovaire de $3,2 \times 2,5 \times 2,5$ cm., encapsulée, de couleur orangée, dont les analogies avec la zone fasciculée firent admettre l'origine surrénale par MEYER, NOVAK et SCHILLER. D'autres, VINÈS, FRAZER la rattachèrent au corps jaune.

Dans le cas curieux de TUFFIER (*Bull. Acad. Méd.* 1914, p. 726), le virilisme apparut à la ménopause, était accompagné de diabète. La malade présentait une tumeur ovarienne du volume d'une grosse noix que MASON rapporta au corps jaune en soulignant d'ailleurs les analogies avec les tumeurs surrénales. Mais il y avait en même temps une hyperplasie surrénale bilatérale reconnue à l'opération et dont la nature histologique ne put être vérifiée.

L'importante étude de SCHILLER (358 bis) (1935), discute la plupart de ces cas. En supposant que leur origine lutéinique soit exacte, l'action masculinisante de la tumeur s'expliquerait assez bien par les analogies d'action entre l'hormone lutéinique et l'hormone mâle (STEINACH et KUHN, 360 bis). Ici encore, il faut souligner l'intérêt qui s'attachera dans les cas de cet ordre à la recherche des hormones mâles dans l'urine.

2° HYPERPLASIES ET TUMEURS PRIMITIVES DU THYMUS. — L'importance des modifications de la surrénale était restée également inconnue jusqu'au mémoire fondamental apporté par TURNBULL et ses collaborateurs (350, 1931). *Le pathologiste anglais a mis en évidence la réaction hyperplasique du cortex surrénal et du corps thyroïde dans deux cas de thymomes qu'il a publiés avec LEYTON (350) et auxquels est venu récemment s'ajouter celui de KEPLER.*

Certaines observations anciennes qui n'avaient pas attiré l'attention montrent les mêmes faits, par exemple celle de DUGUID et KENNEDY (1930 *J. Path. and Bact.*, t. 33). Ces observations, bien qu'encore rares, tendent à confirmer l'origine pluriglandulaire du syndrome spécial que nous allons maintenant étudier.

On se reportera pour l'étude des tumeurs du thymus à l'étude complète de VASSEUR (monographie xxv du laboratoire PEYRON) qui groupe pour la première fois l'ensemble des cas de tumeurs thymiques chez l'homme et les animaux et met en évidence l'intérêt de certains d'entre eux pour l'endocrinologie.

3° SYNDROME DE CUSHING :

Récemment découvert chez l'homme, et encore inconnu chez les animaux, il apparaît chez la femme dans les 3/4 des cas ; ses éléments sont les suivants : obésité à localisations spéciales, ostéoporose des vertèbres et des côtes, hirsutisme, vergetures (hypotonie musculaire, troubles génitaux divers (aménorrhée, frigidité), absence fréquente de folliculine et d'hormones gonadotropes dans les urines, hypertension, exophtalmie. Il a été d'abord rapporté à la présence dans l'hypophyse d'un adénome à cellules basophiles entraînant une hypersecrétion.

En réalité cet adénome ne s'observe pas toujours. En 1936, sur 35 cas avec autopsie, l'adénome basophile avait été observé dans 21. Depuis lors, les recherches de CROOKES (337), ont introduit dans la question un élément nouveau : la présence constante dans les cellules glandulaires basophiles, d'un aspect spécial que l'auteur décrit comme dégénérescence hyaline des basophiles avec disparition de leurs grains et cinèses fréquentes.

Ces modifications indiquant une altération du cycle sécrétoire, indiqueraient néanmoins l'hyperfonctionnement des cellules basophiles, fait qui paraît assez paradoxal, puisque du point de vue clinique l'insuffisance génitale paraît bien établie. Quoi qu'il en soit, une série d'observations récentes sur le syndrome confirme l'absence d'adénome hypophysaire et la présence d'une tumeur dans une autre glande par exemple :

un cancer surrénal dans le cas de HARE, ROSS et CROOKES (*Lancet*, t. 1, p. 118, 1935), de LYALL (*Brit. Méd. J.* 1935, t. 1, p. 354), de CAHILL (*Surg.*, t. 62, p. 287, 1936), de FRANCK (*Proc. Soc. Expér. Biol.* 1934, t. 31, p. 1204) : 2 cas de syndrome de CUSHING typique avec taux d'excrétion accru des hormones femelles dans l'urine, de LESCHER et ROBB-SMITH (*Proc. of Roy. Soc. of Med. Londres*, fév. 1934, t. 27, p. 404). Le syndrome coïncide avec un arrhénoblastome ovarien dans celui de NORRIS (*Am. J. of Cancer*, t. 39, p. 1 à 29, 1938), et celui de CANÉLO (336).

ELLIOTT et SHALLARD (*Méd. j. Australia*, 1938, t. 1, p. 390, 1938), viennent d'étudier un cas de cortico-surrénalome avec syndrome de CUSHING, sans adénome hypophysaire.

En somme, le syndrome paraît s'élargir cliniquement et sa pathogénie s'oriente vers une origine polyglandulaire ; le cortex surrénal (hyperplasie fonctionnelle ou tumeur) jouerait un rôle primitif ou secondaire, très important ; parfois, une tumeur masculinisante de l'ovaire déclencherait les réactions synergiques du cortex et de l'hypophyse, dans d'autres cas, le trouble fonctionnel des cellules basophiles hypophysaires, provoquerait les modifications de l'ovaire et du cortex.

TUMEURS MASCULINISANTES CHEZ LES ANIMAUX.

Les documents sont encore très rares chez les mammifères. Ce chapitre a été ouvert par l'étude de KREDIET (358 *bis*), sur la tumeur d'une jument qui avait pris les instincts d'un étalon en même temps que le clitoris s'hypertrophiait. L'intervention montra une tumeur de l'ovaire droit et fit disparaître les signes de masculinisation. KREDIET mentionne 2 autres cas observés chez la vache l'un par PEARL et SURFACE et l'autre par CALDER (335).

3) Le Cortex Surrénal. — *Homologies et liens synergiques avec l'interstitielle en ce qui concerne la production d'hormones mâles et l'action morphogène des tumeurs.*

Les manifestations endocrines des hyperplasies et tumeurs du cortex surrénal ont fait l'objet d'une série d'études générales parmi lesquelles il faut signaler celles de : APERT (331 *bis*), BELOT (333), BERNER, BULLOCK et SEQUEIRA, CAHILL (335 *bis*), avec LOEB et KURZROK, DANES (338 *bis*), VAN DAM, GALLAIS (342 *bis*), GLYNN (343 *ter*), GESCHICHTER (343), GROLLMAN (344), GUTHRIE et EMERY, HUNTER et BOYD (344 *bis*), JACOBZINER et GORFINKEL (345 *ter*), LINSEY, NEUMANN (355), WALTERS et KEPLER (361), YOUNG (363).

Chez les animaux, il existe deux cas de masculinisation par tumeur surrénale :

BERNER. — *Rev. franç. Endocrin.* tome 1, p. 474 (1923).

McGOWAN. — *J. of exper. Biol.*, tome 13, p. 377 (1936).

Il faut reconnaître trois variétés anatomo-cliniques suivant que la tumeur est virilisante, féminisante ou sexuellement indifférente.

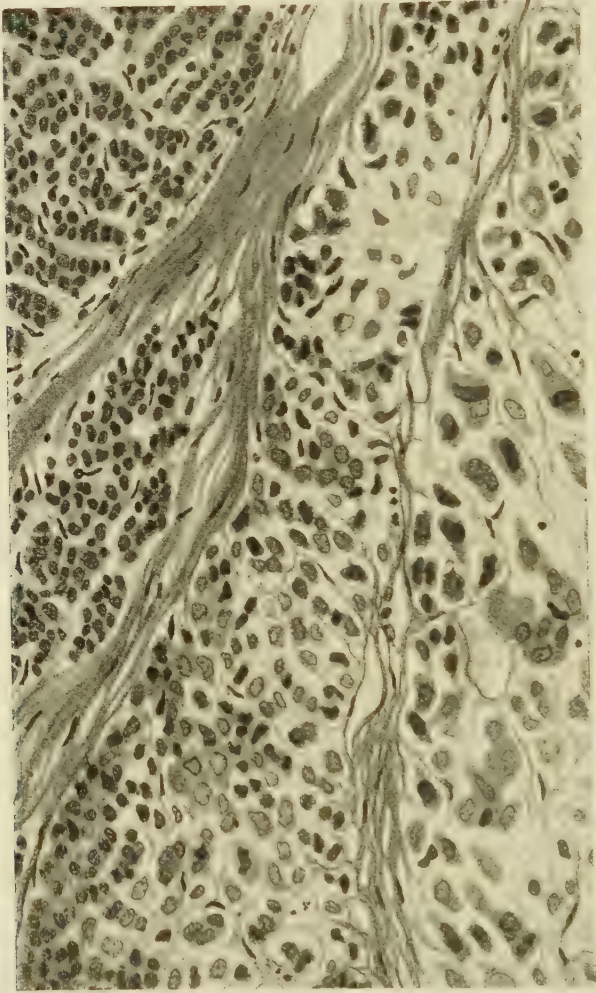


FIG. 34. — Cortico-surrenalome ayant entraîné du virilisme chez une fillette de 5 ans ; vue d'ensemble du segment gauche de la préparation montrant dans la zone périphérique de la tumeur, les petits cordons d'éléments indifférenciés, leur aspect général, en particulier leurs petits noyaux serrés, les dimensions réduites des cellules et leur cytoplasme dense, rappellent les dispositions de la zone glomérulaire ; ils sont séparés par des cloisons conjonctives peu épaisses dans lesquelles les capillaires sanguins ne sont pas nombreux. La partie droite du champ de la préparation est représentée dans la figure 35.

(A) TUMEURS VIRILISANTES. — (1) *Type congénital* : Ce sont surtout des hyperplasies ; elles se développent dès les stades fœtaux ou même embryonnaires et se traduisent ordinairement par des états d'hermaphrodisme vrai ou de pseudo-hermaphrodisme.

On en trouvera une série d'exemples dans l'étude documentée de BRUTSCHY. Les quatre suivants (pseudo-hermaphrodisme) ont un intérêt spécial parce que le testicule lui-même présentait des nodules que l'on considéra à cette époque comme des surrénales hétérotopiques.

1° Sujet de 30 ans ; 2° Sujet de 28 ans ; 3° Enfant de 14 jours ; 4° Enfant de 2 mois.

Le cas de pseudo-hermaphrodisme masculin externe publié par KRABBE (345 *bis-b*) peut également être rapproché des précédents. Du côté droit on trouvait un petit testicule au niveau des grandes lèvres droites ; du côté gauche il n'y avait pas de testicule ; par contre dans l'abdomen une tumeur violacée du volume d'une prune pesant 17 gr. L'absence des tubes séminifères amène KRABBE à penser qu'il s'agit d'éléments surrénaux. Alors qu'en fait les éléments paraissent de nature interstitielle comme ceux du petit testicule du côté opposé dans lequel les tubes sont conservés.

Il est impossible d'établir rétrospectivement avec certitude dans ces 5 exemples, s'il s'agit d'une hyperplasie simultanée de l'interstitielle et du tissu surrénal normal ou hétérotopique. Mais ces cas méritaient d'être signalés en raison de leur analogie avec celui de WILKINS (362), résumé plus loin, et qui est relatif à un enfant. On devra dorénavant, dans les documents de cet ordre, faire une étude histologique minutieuse du tissu surrénal (ou supposé tel), développé dans le testicule.

(2) *Type juvénile* : Il s'agit de tumeurs vraies, souvent malignes, plus fréquentes chez les fillettes que chez les garçons. Elles entraînent d'abord des modifications somatiques et génitales : puberté précoce chez les garçons, virilisme chez les fillettes ; dans une seconde phase apparaissent des signes d'insuffisance surrénale (asthénie, pigmentation cutanée, diminution des chlorures) dus à la destruction des autres zones du cortex.

WILKINS, FLEISCHMANN et HOWARD (362) (1940) ont étudié un cas intéressant de puberté précoce développé chez un enfant de trois ans et sept mois. L'hyperplasie du cortex surrénal intéressait la zone dite androgénique. Il y avait en même temps une infiltration des deux testicules (pesant respectivement 30 gr. et 8 gr.) par des masses de tissu brun de même aspect surrénaliforme qui avaient fait disparaître presque complètement les tubes séminifères. Les auteurs ne purent pas déceler d'interstitielle, et comme d'autre part ils retrouvèrent au voisinage du rein quelques petits nodules de même structure, ils rattachèrent l'infiltration testiculaire à une surrénale accessoire, considérant qu'on ne pouvait en faire une métastase surrénale.

On trouva dans la prostate une hyperplasie glandulaire marquée, dans l'hypophyse un accroissement des cellules basophiles. La recherche dans l'urine des substances cestrogènes (folliculine) montra un peu moins de 8 Ur. par 24 heures. On rechercha d'autre part les hormones mâles pour la méthode à la colchicine (injections à des rats castrés suivis 9 jours après d'une injection de colchicine qui révèle l'activité mitotique dans

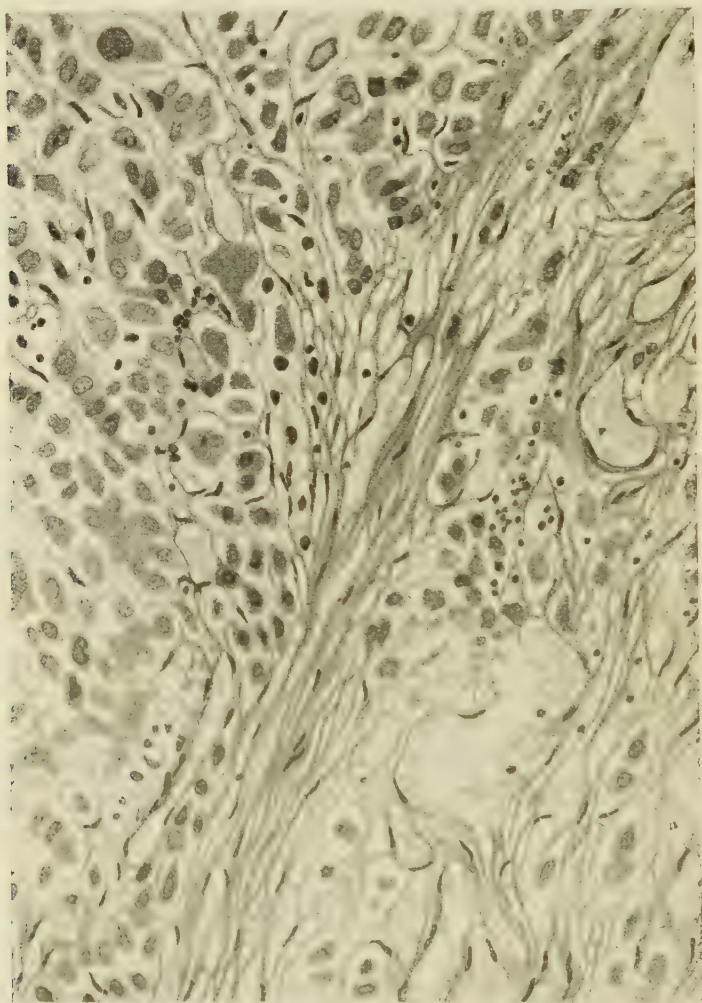


FIG. 35. — Même cas que la figure 34. Partie droite du champ. On note ici la différenciation endocrine. Les corps cellulaires et leurs noyaux sont plus volumineux et en rapport avec des capillaires de type sinusoïde à lumière large. L'aspect général de la tumeur est d'autre part modifié par les phénomènes dégénératifs liés à son accroissement rapide.

l'épithélium des vésicules séminales). On trouva ainsi 66 unités par litre, au lieu de 20 dans l'urine d'un homme normal pris comme témoin. On fit des extraits alcooliques des surrénales et des testicules et leur activité fut mesurée d'une part par le test de la colchicine et d'autre part par les effets sur la crête du jeune poulet. 6 gr. du testicule donnèrent 5 U. d'hormone mâle tandis que 31 gr. de parenchyme testiculaire d'un homme normal de 38 ans n'en montrait aucune trace. L'extrait surrénal ne put être mesuré que par le test de la crête et montra lui aussi une grosse différence (4 fois plus que chez le témoin).

CHEZ LES FILLETES une importante étude, apportée récemment par REILLY, LISSER, HILMAN (357) (1939) et qui groupe en tableaux synoptiques 40 observations, souligne les caractères spéciaux de ce syndrome *qu'ils dénomment précocité pseudo-sexuelle, en l'opposant à la puberté précoce ou vraie de type féminin*, produit par les folliculomes de l'ovaire.

Il se distingue de cette seconde variété par l'hyperplasie du clitoris, la rareté de la menstruation précoce et du développement de la glande mammaire. Les caractères fondamentaux sont donc l'hyperplasie des organes génitaux externes (les organes internes étant peu modifiés) l'hirsutisme généralisé, alors que dans les folliculomes il est localisé au pubis et à l'aisselle, le caractère masculin de la voix (timbre grave), l'augmentation de la taille (gigantisme transitoire). L'obésité (un tiers des cas seulement), et la pression sanguine (un cinquième des cas) ne sont pas des éléments constants. Le développement musculaire prématuré (enfant hercule) ne se retrouve pas dans le domaine psychique contrairement à ce qui s'observe dans la macrogénitosomie d'origine pinéale.

L'extirpation entraîne ordinairement une amélioration ou disparition complète des symptômes.

(3) *Type adulte* : Les troubles d'ordre sexuel s'observent seulement chez la femme. Leur association avec le diabète, reconnue depuis longtemps par les cliniciens français ACHARD et THIERS (331), les avait conduits à individualiser comme syndrome clinique nouveau, le diabète des femmes à barbe. Une étude récente vient de lui être consacrée par SHEPARDSON et SHAPIRO (360, 1939). JEANNENEY et LE CALVEZ (*J. de Méd. de Bordeaux*, t. 115, 1938, p. 289), ont observé sur le même malade une tumeur ovarienne masculinisante et une tumeur pelvienne de type surrénal.

(B) TUMEURS FÉMINISANTES. — Leur développement chez l'adulte contesté à tort par certains auteurs (GROLLMAN), est aujourd'hui établi en particulier par six observations groupées par LEVY-SIMPSON et JOLL (352) (1938). Il s'agit d'hommes jeunes, jusqu'alors normaux, chez lesquels se développent des signes d'insuffisance hormonique mâle : inappétence sexuelle, gynécomastie, avec parfois sécrétion lactée, atrophie testiculaire et du pénis. Ces cas, appelés à se multiplier, ont un inté-

rêt considérable parce que, dans deux d'entre eux, il y eut une excrétion considérable d'hormones femelles.

La disparition temporaire ou définitive des symptômes après l'intervention chirurgicale, ne laisse aucun doute sur le rôle féminisant des tumeurs. SCHILL (*Endocrinology*, avril 39) vient de publier un cas curieux ; un homme âgé qui, depuis plusieurs années, avait vu disparaître complètement ses cheveux et ses poils sur toute la surface du corps, fut opéré d'un cortico-surrénalome. Consécutivement, la fonction pilaire se rétablit : la tumeur avait donc exercé une action féminisante.

(C) TUMEURS DÉPOURVUES D'ACTION ENDOCRINE SUR L'APPAREIL GÉNITAL. -- Elles sont accompagnées parfois d'hypotension liée à la destruction de la substance médullaire (cas de GRYNFELT et RIMBAUD). Au contraire, les tumeurs virilisantes sont souvent associées à une hypertension, peut-être liée à une hyperplasie collatérale de la médullaire ou simplement à une sclérose rénale.

(D) RECHERCHES DES HORMONES MÂLES DANS LES TUMEURS SURRÉNALES AVEC VIRILISME. — On dispose déjà d'une série de cas dans lesquels un taux anormal urinaire d'hormones mâles a été constaté. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on a recherché les hormones femelles ou constaté leur augmentation générale, d'autre part, il ne faut pas perdre de vue que l'augmentation du taux de l'hormone urinaire ne coïncide pas nécessairement avec un excès d'hormone mâle dans le tissu néoplasique lui-même. Le fait est noté dans quelques cas. Voici quelques observations :

CALLOW chez une fillette de 7 ans trouve, suivant les périodes, de 500 à 3.500 unités (U.I. par litre). Les 7/10^e de ces hormones mâles seraient représentés par la déhydro-androstérone retrouvée à l'état cristallin (CALLOW 1938). Le même auteur trouve chez une jeune fille de 19 ans qui présentait une tumeur corticale, une excrétion urinaire de 320 unités (U.I. par litre. BUTLER et MARIAN (1938) chez une femme atteinte de tumeur surrénale avec virilisme retrouvent dans l'urine une iso-androstérone. KOCH (1937), dans 3 cas de virilisme, trouve comme nombre d'unités d'hormones mâles 44, 339, 80 ; par contre, dans un quatrième, elle faisait complètement défaut. BRUNS SOLOR (1936), chez une femme présentant une tumeur surrénale avec virilisme trouva 2.200 U. dans l'urine, mais les recherches dans le tissu néoplasique lui-même restèrent négatives.

DINGEMANSE et LAQUEUR (1938), chez une femme avec virilisme, trouvent 1.200 Unités d'hormones mâles et 1.300 Unités femelles (œstrone). Un second cas de tumeur surrénale chez un homme ayant réalisé le syndrome de CRUSHING montra 600 unités d'hormones mâles et 1.000 d'hormones femelles.

(E) DONNÉES TIRÉES DE LA THÉRAPEUTIQUE. — L'importante étude récente de DEL CASTILLO, FINOCHIETTO et SCHLOSSBERG, groupent une

série de cas nouveaux, observés à Buenos-Aires : dix cas de virilisme surrénal chez des femmes adultes ont été traités, six par un traitement chirurgical et trois par des injections d'hormone femelle. Pour les premiers, la régression des phénomènes de masculinisation a été nette, mais lente, pour les seconds, amélioration idem. Un cas de syndrome du type ACHARD, THIERS a été considérablement amélioré par l'injection d'hormone gonadotrope (urine de femmes enceintes, à la dose de 5 cc. tous les 2 jours. Au total 300 cc.). GILL MORTON (LANCET 1937, t. 2, p. 70) a traité 3 cas de syndrome de CUSHING par de fortes doses d'hormone femelle (progynon B. huileux fort). Des divers symptômes, seule la céphalée fut améliorée. DUNN (*Endocrinology*, 1938, t. 22, p. 374), a traité 11 cas du même syndrome pendant une période de 1 à 4 ans, avec de fortes doses de progynon seul ou combiné avec du proluton. Les résultats sont assez favorables et comparables à ceux de DEL CASTILLO et FINOCHIETTO.

(F) INTERPRÉTATION DU SYNDROME GÉNITO-SURRÉNAL. — *Les homologues du cortex surrénal et de l'interstitielle* : KRABBE, à l'époque où l'on connaissait seulement les cortico-surrénales virilisantes, expliquait leur action en supposant que la tumeur proviendrait d'éléments testiculaires inclus. *Cette hypothèse, déjà insoutenable du point de vue embryologique, se trouve actuellement éliminée* par les observations cliniques de tumeurs féminisantes.

LÉVY-SIMPSON et JOLL ont alors émis l'hypothèse paradoxale suivant laquelle la tumeur surrénale élaborerait dans tous les cas une même substance chimique qui serait transformée secondairement par le testicule en hormone femelle, et par l'ovaire en hormone mâle. Cette interprétation a été généralement écartée. La question s'est alors orientée vers la recherche des caractères cytologiques qui seraient propres à chaque sexe et caractériseraient le cortex surrénal à l'état fœtal, adulte ou néoplasique.

BROSTER et VINES (334) ont considéré comme un caractère mâle ou androgène spécifique la présence de grains fuschinophiles se colorant en rouge par la méthode ponceau-fuschine.

Ils retrouvent ces grains dans l'interstitielle normale ou hyperplasiée, dans des tumeurs surrénales, virilisantes et dans le cortex des fœtus mâles durant une période prolongée (de la 10^e à la 18^e semaine) alors que chez la femelle leur présence serait temporaire (de la 11^e à la 14^e semaine). La plus courte durée de cette phase de fuschinophilie mâle chez la femelle leur faisait supposer que chez elle l'activité surrénale serait inhibée. Ces auteurs considéraient ainsi le virilisme parfois observé chez les fillettes, à l'adolescence, comme une sorte de masculinisation latente ou fruste résultant d'un trouble ou déséquilibre assez précoce de la période fœtale. C'est à la 12^e semaine de la vie fœtale chez la femme que cette crise ou phase mâle serait la plus marquée et susceptible de préparer plus tard un état d'intersexualité. Cette notion des caractères

cytologiques mâles dans le cortex surrénal a ensuite évolué. Des études d'histo-physiologie générale et expérimentale (DEANESLY (333 bis), WHITEHEAD (323 bis), ont mis au premier plan la question de la topographie de la zone androgénique. Elle serait identique chez les divers mammifères mais les phases de son développement et de sa régression varieraient suivant les espèces. Chez l'homme elle apparaît durant la vie fœtale et subit après la naissance une atrophie massive surtout marquée durant la 2^e semaine et qui se continue durant la première année (études de THOMES, d'ELLIOTT et d'ARMOUR KERN).

Histologiquement ses éléments se distinguent de ceux du cortex : leurs dimensions sont plus petites et ils ne se colorent pas par le Soudan. Chez l'homme son développement et son activité sont particulièrement marqués pendant le 5^e mois fœtal coïncidant ainsi avec la poussée maxima de l'interstitielle testiculaire.

Cette zone androgène ferait défaut dans certaines malformations, en particulier chez les anencéphales où l'appareil génital est en effet hypoplasie. Sa réaction a été constatée après la castration ou après action de la folliculine. Cette zone androgène ou zone X serait seule en jeu dans les hypertrophies pré-pubérales, la grossesse, dans les réactions consécutives à la castration chez le mâle, dans le syndrome de CUSHING. La zone à réactions fuschinophile de BROSTER et VINES serait la même que cette zone androgène selon GROLLMAN. Nous avons noté plus haut l'importance de la distinction de ces deux variétés du tissu cortical dans la question des surrénales accessoires ; GROLLMAN (344-342) estime que tout le groupe des nodules éloignés de la glande correspond au tissu androgène, persiste comme lui à la naissance, disparaît pendant l'enfance, mais demeure ou s'hyperplasia dans les états intersexués ou en cas de syndrome génito-surrénal.

D'autre part, les méthodes de recherche de la Vitamine C (acide ascorbique) sont venues récemment introduire dans la question des éléments nouveaux). On se reportera sur ce point à l'étude récente de LEBLOND et GARDNER (349). Ils exposent les données contradictoires du problème, mais tendent à restreindre l'indépendance de la zone androgène. En effet, les auteurs ne confirment pas les données de GROLLMAN sur la localisation de la zone androgène à une région déterminée (322 bis) du cortex. Le mémoire récent du professeur GOORMAGHTIGH, spécialiste de la question, montre également qu'elle n'est pas résolue.

1^o *Le rôle physiologique du cortex dans la morphogénie et l'endocrinologie sexuelle* est bien établi par les faits suivants :

a) *action masculinisante de certains extraits corticaux* : ils déterminent chez des mâles Hypertrophie testiculaire avec augmentation de la spermatogénèse (POTTINGER et SIMONSEN. *Endocrinology*, fév. 1938), et chez les femelles normales ou castrées ainsi que chez les mâles castrés une action masculinisante (HODLER *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. 122, p. 512).

Même action des hormones synthétiques : en particulier avec l'adrénostérone de Reichstein, hormone de caractère génital provenant du cortex (et qui est d'ailleurs 5 fois moins active que l'androstérone testiculaire).

Résultats positifs idem avec la désoxy-corticostérone (HOOKER et COLLINS, *Endocrinology*, fév. 1940).

b) *Nécessité d'enlever parfois les surrénales* chez les animaux castrés pour pouvoir obtenir ou tout au moins accentuer l'atrophie de la prostate et des vésicules séminales. BURRILL et GREEN (*Endocrinology*, avril 1940, avec indications bibliographiques) confirment les études antérieures de DAVIDSON, d'HOOKER (rat), de PRICE, d'HOWARD (souris).

Le cortex en l'absence du testicule peut donc produire des hormones mâles en quantité suffisante pour maintenir l'intégrité anatomique et fonctionnelle de la prostate.

Ainsi se trouve confirmée la vue prophétique de GOORMAGHTIGH, qui écrivait en 1934 (*Revue Belge des Sciences Médicales*, N° 5, p. 368).

« Avec la découverte de la cortine, même sous forme cristalline, le dernier mot de l'endocrinologie surrénale n'est pas dit. On isolera dans un avenir vraisemblablement rapproché une hormone surrénale virilisante indépendante de la cortine, tenue sous le contrôle des glandes sexuelle. »

c) Production d'une hyperplasie compensatrice adénomateuse du cortex surrénal chez les castrés (Spiegel - *Klin. Wochens.* T. 18, p. 1068, 1939).

d) Hyperplasie surrénale chez les intersexués, en particulier chez les pseudo-hermaphrodites. Dans les documents anciens, il avait été difficile d'établir si elle était la cause de la malformation génitale ou sa conséquence ; mais les cas infantiles du syndrome génito-surrénal, paraissent établir qu'elle est primitive (en réservant naturellement l'éventualité d'un trouble initial dans l'activité hormonique du lobe antérieur de l'hypophyse). YOUNG (*Tr. Am. A. Genito-Urin. Surgeons*, t. 30, p. 281, 1937), trouve dans six cas de pseudo-hermaphrodisme, une hyperplasie surrénale.

Ces cas de tumeurs de l'enfance dans un sexe comme dans l'autre, empruntent leur valeur démonstrative considérable à la régression ou disparition de symptômes après l'extirpation des tumeurs.

e) Développement chez les adultes des deux sexes, d'un syndrome opposé, masculinisant chez la femme, féminisant chez l'homme ; consécutivement au développement du type néoplasique.

L'histogenèse de ces cortico-surrénalomes avait été étudiée par ALEZAIS et PEYRON (*C.R. Soc. Biol.*, t. 71, p. 39, 1917).



FIG. 36. Représentant les dispositions décrites par GOORMAGHTIGH dans son étude sur la cytologie des cortico surrenalomes endocrines. En 1-2-3-4, quatre éléments divers pris dans la zone juxta médullaire chez des sujets normaux morts brusquement, fixation immédiate après la mort. On y reconnaît des granulations sidérophiles et la vacuolisation de la zone marginale.

En 5-6, éléments d'un adénome masculinisant du cortex, jeune fille de 21 ans. Des deux éléments juxtaposés en 5, celui du haut montre une confluence des mitochondries, celui du bas montre de larges vacuoles renfermant des grains à la fois sidérophiles et fuschinophiles.

En 6, il s'agit d'un élément implanté sur une paroi vasculaire; les mitochondries s'accumulent en bas, au pôle vasculaire, le pôle opposé en haut, montre des grains et des vacuoles.

En 7, tumeur maligne avec puberté précoce chez un enfant de 6 ans. On y reconnaît les vacuoles périphériques et le diplosome.

En 8, même cas, trois éléments cellulaires sont en rapport avec la paroi vasculaire à gauche, deux d'entre eux ont des grains sidérophiles et des vacuoles.

En 9, tumeur maligne sans modifications sexuelles (carcinome indifférent).

En 10, cas du même type, mais avec localisation bilatérale.

Mais à cette époque la notion d'une zone androgénique distincte dans le cortex n'avait pas encore été envisagée. Depuis, le Professeur GOORMAGHTIGH de Gand, biologiste belge spécialisé dans l'histopathologie du cortex a pu étudier ces tumeurs. Il assimilerait volontiers la zone androgène ou zone X du cortex normal étudiée par HOWARD, MILLER et DEANESLY, etc., à la zone juxta-médullaire qui dans ses premières études lui avait paru pouvoir se distinguer par ses réactions aux hormones génitales du reste du cortex dont l'activité est cholestérinogène et antitoxique.

En ce qui concerne la fuschinophilie CAHILL (335 bis) dont l'opinion paraît isolée, la rattache à l'autolyse. Selon la plupart des auteurs, elle correspond à la présence de grains qui s'imprègnent à la fois par la fuschine et l'hématoxyline au fer et qui se retrouvent même dans les métastases. *Le biologiste belge souligne qu'ils font défaut dans les tumeurs féminisantes et dans celles de type indifférent*, il rappelle qu'on les observe dans les cellules lutéiniques dont l'hormone (progestérone) est assez voisine des hormones mâles par sa constitution (GREEN, BURRILL et IVY, *Endocrinology* 1939, T. 24, p. 351). Nous avons groupé dans la figure 36 quelques-unes des images décrites par GOORMAGHTIGH et qui correspondent les unes au cortex normal, les autres à deux tumeurs virilisantes. *Les volumineuses masses situées dans les vacuoles protoplasmiques rappellent incontestablement celles des tumeurs interstitielles*. Leur absence dans les tumeurs féminisantes de l'homme constituerait, si elle se confirme, un fait d'un extrême intérêt.

4) Homologies et actions synergiques du cortex et de l'interstitielle.

1° Elles sont très probables du point de vue embryologique ; depuis longtemps, la communauté de leur substratum embryologique a été soulignée (GOORMAGHTIGH, M^{me} DANTCHAKOFF). Elle vient d'être précisée par PEYRON (55) dans sa note récente sur l'origine mésothéliale de l'interstitielle.

2° Elles sont également probables du point de vue tératologique ; il existe en effet dans la littérature au moins 5 cas de pseudo-hermaphrodisme montrant une réaction simultanée dans le cortex et dans le testicule, mais ces cas, pour la plupart anciens, sont difficiles à interpréter en raison de leur examen histologique trop succinct.

3° Elles sont vraisemblables si on juge par les tumeurs :

a) si on part des tumeurs de l'interstitielle du chien, les *phénomènes de convergence morphologique avec les cortico-surrénales sont incontestables, mais liés surtout à la différenciation* qui restitue des apparences épithéliales liées à l'origine coelomique commune.

toutefois la lignée interstitielle peut conserver chez l'homme ses caractères spéciaux (persistance du cristalloïde dans les tumeurs) (fig. 14 *ter*). La lacune la plus grave est l'absence, pour les tumeurs interstitielles, de documents relatifs à la présence des hormones dans le sang et les urines ; elle n'est d'ailleurs pas près d'être comblée en raison de l'extrême rareté de ces tumeurs chez l'homme.

b) Si on part des cortico-surrénales virilisantes, on trouve déjà dans l'hormonologie urinaire, des faits importants. Les malades paraissent éliminer au moins dans certains cas, deux substances différentes :

(A) de petites quantités d'androsterone, qui est un produit de transformation de la testostérone.

(B) Des quantités plus considérables de déhydro-iso-androsterone, dont l'excrétion à un taux accru est précisément la règle après la castration chez la femme.

Dans le cas de BRUNS SLOT (*Acta pathologica scandinavica*, t. 89, p. 371, 1936), les urines d'une femme adulte, avec virilisme du à une tumeur du cortex renfermaient l'énorme quantité de 2.200 unités par litre. Les hormones gonadotropes et femelles n'étaient pas augmentés.

BUTTLER et MARRIAN (*J. of Biol. Chemistry*, t. 119, p. 564, 1937, et p. 237, 1938), ont trouvé dans l'urine de 3 femmes jeunes atteintes de cortico-surrénalome virilisants, un nouveau composé de la série du triol et diverses substances de la série mâle déjà connues, du groupe de l'iso-androsterone.

Ainsi, on retrouverait à petites doses une substance identique à l'hormone testiculaire ou qui en dérive, et à hautes doses des hormones d'origine corticale à peu près sûre.

L'étude fondamentale de MCGAVACK (*Endocrinology*, mars 1940, bibliographie complète) est la première qui groupe une série de cas dans lesquels la recherche des 3 variétés d'hormones : gonadotrope (ZONDEK), femelle et mâle ait été pratiquée. On peut espérer que les documents de cet ordre permettront par la comparaison minutieuse des données de la chimie et de celles de l'histo-pathologie des tumeurs, de régler le problème.

4° L'histo-physiologie normale ou expérimentale permettra peut-être également de vérifier ces homologues et réactions synergiques. Mais il faut reconnaître que la présence du cristalloïde de REISKE suffit déjà à établir le caractère spécial de l'eau-mère génératrice de l'hormone interstitielle.

Il y aura lieu de vérifier si les liens synergiques respectifs des deux

hormones cortico-génitale et interstitielle, avec les hormones du lobe glandulaire de l'hypophyse sont analogues ou différents.

Il nous a paru intéressant, pour bien montrer l'importance des méthodes cytologiques dans l'étude de ces tumeurs endocrines, de reproduire une belle figure de PEYRON et POUMEAU-DELILLE, montrant

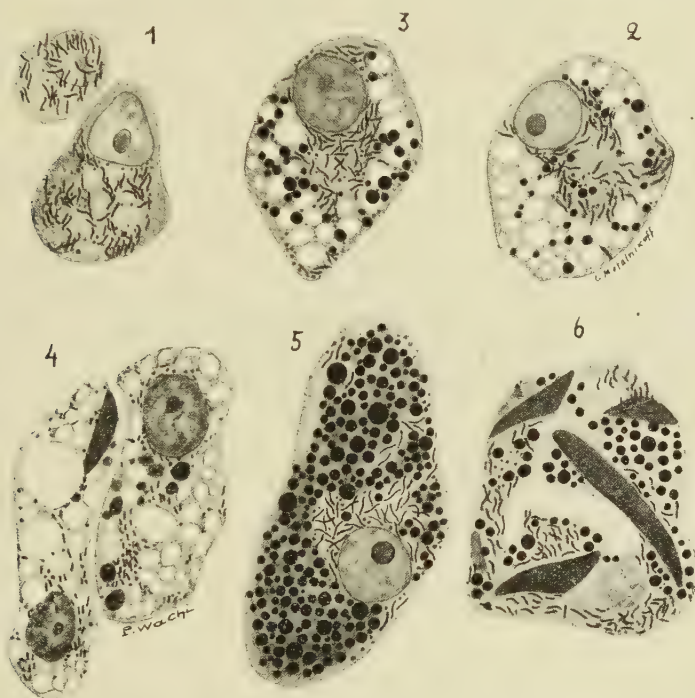


FIG 37. — Communiquée par PEYRON et POUMEAU-DELILLE. — Cellules interstitielles normales. Homme adulte. Méthode de PARAT VOLKONSKY pour le chondriome. On peut comparer de 1 à 6 la série des stades du processus de sécrétion.

En 1 : Chondriome filamenteux dans toute l'étendue du corps cellulaire.

En 2 et 3 : Chondriome filamenteux localisé à l'endoplasme (zone de Golgi) ; de petites granulations s'observent un peu partout, et d'autre part les vacuoles de l'exoplasme montrent de grosses boules de sécrétion dont la coloration varie du rouge bistre au noir. (Processus plus avancé en 3).

En 4 : Chondriome en petits bâtonnets bactéroïdes : on reconnaît dans l'élément de gauche, au voisinage d'une grande vacuole, un cristalloïde aux angles émoussés.

En 5 : Mise en charge complète de l'exoplasme ; toutes les vacuoles sont remplies de boules de sécrétion.

En 6 : Grandes cellules, avec 4 et peut-être 5 cristalloïdes ; au milieu, vacuoles ou lacunes allongées dépourvues de formations figurées.

le chondriome dans les cellules interstitielles de l'homme adulte. *On y reconnaît deux caractères distinctifs entre la cellule interstitielle et la cellule cortico-surrénale* : l'un de valeur capitale, est la présence du cristalloïde (à laquelle se rattachent vraisemblablement les grandes vacuoles ou lacunes intra-cellulaires de la cellule 6), l'autre, de valeur plus relative et même discutable, est la plus grande étendue de son exoplasme vacuolaire par rapport à l'endoplasme, (tout au moins à certaines périodes du cycle évolutif). En somme, l'interstitielle paraît bien avoir une différenciation plus marquée ou plus spéciale que celle du cortex-surrénal, même lorsqu'on envisage ce dernier dans son état d'activité androgène.

5) Réactions synergiques entre le cortex, l'hypophyse, l'ovaire et le thymus.

Ici, nos connaissances sont beaucoup plus avancées que pour l'interstitielle, *en raison de la multiplicité des observations cliniques d'ordre quasi-expérimental*, établissant le caractère polyglandulaire du syndrome de CUSHING, il est utile de se reporter sur ce point à l'excellente étude de DOREMAN, WILSON et PETERS, qui groupe dans un tableau distinctif les caractères d'analogie et de distinction entre la basophilie hypophysaire, le syndrome génito-surrénal, et l'arrhenoblastome ovarien (*Endocrinology*, vol. 27, n° 1, p. 1, 1940).

LIVRE VI

CONCLUSIONS GENERALES

1° L'embryologie générale, la pathologie comparée, et l'endocrinologie des tumeurs testiculaires établissent l'existence de trois types distincts :

a) L'embryome, tumeur de type femelle, est issu d'une parthénogenèse tératologique de cellules de la lignée-souche mâle. Il exerce des actions hormoniques multiples d'ordre général ou local : syndrome gravidique, humoral et mammaire, hyperplasie de la glande interstitielle, action inductrice sur les tubes séminifères conduisant à l'apparition d'un séminome secondaire.

b) Le séminome, tumeur organoïde d'une lignée souche indifférente se développe dans l'ovaire, comme dans le testicule, et n'exerce pas d'action sexuelle endocrine spécifique.

c) La tumeur de la glande interstitielle exerce une action hormonique mâle, ou virilisante, qui détermine une puberté précoce quand elle se développe chez les enfants.

2° La simple hyperplasie de la glande interstitielle du testicule peut s'observer dans les circonstances les plus diverses ; mais ses tumeurs restent très rares, du moins chez l'homme, et leur reproduction expérimentale n'avait pas été jusqu'ici réalisée.

Les cas comparés dans cette étude ont été obtenus à l'aide de facteurs divers (rayons X, carbures cancérigènes, tissus lépreux avec bacilles) dont le mode d'action ne fut certainement pas identique : le seul caractère commun à ces divers processus expérimentaux étant l'atrophie préalable des tubes séminifères, qui met fin à l'action de trophisme symbiotique exercée par l'interstitielle.

3° Les foyers pluricentriques initiaux de la néoformation interstitielle obtenue chez le rat par action de tissus lépreux, ne paraissent pas représenter une réaction spéciale au bacille de la lèpre, mais plu-

tôt un stade précancéreux, d'ordre général, qui sera retrouvé à mesure que se multiplieront les documents sur les stades de début des tumeurs expérimentales ou spontanées.

4° La production expérimentale de tumeurs par les carbures s'effectue dans l'interstitielle par un mécanisme analogue à celui qui s'observe dans le tissu conjonctif sous-cutané, malgré que les éléments réactionnels et les facteurs du trophisme local y soient différents.

5° Jusqu'ici, la production du séminome n'a pas été obtenue chez le rat qui a une tendance particulièrement marquée aux proliférations de la série conjonctive. Mais le testicule du chien, surtout chez les vieux animaux, particulièrement aptes au séminome, donnerait peut-être sur ce point des résultats plus favorables.

6° Les tumeurs expérimentales, de même que les tumeurs spontanées, établissent, avec plus de netteté peut-être que le tissu interstitiel normal, le rôle endocrine de ce dernier. Elles amplifient ou révèlent certains tests morphologiques de la nature endocrinienne, qui sont au contraire transitoires et difficiles à retrouver dans l'interstitielle normale.

7° La comparaison des tumeurs expérimentales du rat, avec les tumeurs spontanées du chien et de l'homme, établit l'existence d'une morphologie néoplasique spéciale : ce fait, rapproché de l'action endocrine (puberté précoce) exercée par les tumeurs interstitielles de l'enfance, constitue un argument important en faveur de la doctrine qui considère le tissu interstitiel comme une lignée morphologique et fonctionnelle spéciale. Cette notion capitale, qui confirme l'opinion de BOUIN et ANCEL, n'est nullement incompatible avec celle de la métaplasie interstitielle du tissu séminifère, mise en évidence par PEYRON. En effet, cette métaplasie fait défaut dans le testicule adulte normal et s'observe seulement dans les cordons sexuels de l'embryon et dans certains cas d'épithélioma séminifère, au cours de la différenciation des éléments néoplasiques.

8° L'étude des tumeurs spontanées ou expérimentales de l'interstitielle peut, en raison des recoupements qu'elle apporte, permettre de résoudre ou du moins d'éclaircir certaines questions en suspens.

En particulier, la persistance des cristalloïdes dans l'un des deux tissus séminifère et interstitiel, lorsque l'autre fait défaut, peut conduire à d'importantes déductions si on la rapproche de l'étude chimique et hormonique des extraits obtenus en partant des tumeurs de chaque variété, ainsi que des caractères histologiques de ces dernières.

9° La comparaison des tumeurs expérimentales du rat et de l'en-

semble des tumeurs spontanées chez l'homme et les animaux avec certaines observations de tumeurs intra ou juxta-testiculaires chez l'homme, rapportées jusqu'ici à des surrénales accessoires, montre qu'il s'agit parfois de tumeurs interstitielles restées méconnues.

Certains cas de pseudo-hermaphrodisme montrent une hyperplasie simultanée de l'interstitielle et du cortex surrénal ou de ses nodules accessoires, dont la nature synergique ou antagoniste n'est pas encore établie.

10° Le tissu sympathicotrope, découvert par BERGER, offre dans ses diverses localisations (parenchyme, hile des glandes génitales, nerfs du cordon), des caractères morphologiques et cytologiques qui paraissent différents de ceux des paraganglions ou organes chromaffines.

Jusqu'ici, sa morphologie néoplasique n'a pu être établie et on ne connaît encore aucun cas de tumeur intra ou juxta testiculaire qui puisse lui être rapporté avec certitude.

11° Les tumeurs de la glande interstitielle, faciles à étudier chez les chiens, peuvent être comparées avec les tumeurs à action endocrine issues du cortex surrénal ou de ses nodules hétérotopiques ainsi qu'avec les tumeurs virilisantes de l'ovaire, issues en particulier des cordons médullaires et du corps jaune. Cette comparaison révèle dans leur histogenèse générale, ainsi que dans la nature et le mode d'excrétion des hormones élaborées par les tumeurs, des processus généraux homologues, ainsi que des différences, dont certaines sont d'ordre plutôt relatif ou quantitatif.

12° Les documents de la pathologie humaine doivent ici être rapprochés de ceux de la pathologie comparée, en particulier, des tumeurs développées dans l'ovaire des bovidés atteints de free-martinisme.

Le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Le Président,
LAIGNEL-LAVASTINE,

Vu et permis d'imprimer,
Le Professeur de l'Université
faisant fonction de Recteur
MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

LIVRE 1

I. Etudes générales sur les tumeurs du testicule

1. ANDERS et CHESIN. — Karyologie der Seminome. *Acta Cancrol.* 1936, t. 2, p. 389.
- 1 bis. BANG avec HAMBURGER. NIELSEN. — a) *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*, 1935, juin, n° 5. b) *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. Fasc. 1, vol. 13, 1936.
2. BELL. — *Brit. Journal of Surgery*, 2 mémoires, juillet et octobre 1925. (50 cas).
- 2 bis. BELT. — *Amer. Journ. of Surgery* (revue critique). T. 38, 1937, p. 201.
3. BLOOM. — *Strahlentherapie*, tome 53, p. 611, 1935. (Radiothérapie, 20 cas).
- 3 bis. BRINES. — *Journal of Labor. and Clin. Med.* 1930, 15, p. 464 (32 tumeurs).
4. CECCARELLI. — *Arch. Italiano di chirurg.*, t. 37, 1934, p. 341 (10 cas).
5. CHEVASSU. — *Thèse de Médecine*. Paris, 1906.
- 5 bis. CHEVASSU et LECÈNE. — *Revue de Chirurgie*. 1907, t. 234, fasc. 2.
6. COLLINS. — *Journal - Lancet*. 1936, p. 139, t. 56. (51 cas, étude clinique sur le rôle du traumatisme).
- 6 bis. DEITERMANN J.-H. — *Frankfurt. Ztsch. f. Path.*, tome 50, p. 231-251, 1937. (27 cas).
7. DOCIMO. — *Tumori*. 1930, fasc. 1 (14 cas).
8. FINDEISEN. — *Zeitschrift für Chirurgie*, t. 245, p. 717, 1935 (17 cas).
9. DEW. — *Malignant diseases of the testicle*. Londres, 1925 (monographie).

10. EWING. — *Neoplastic diseases*. 1928, p. 840.
11. GENTIL. — 2 articles, 1 en italien. *Archivio Italiano di Chirurgia*, 1936, et 1 en portugais : *Arquivo do Patologia* (Décembre 1936). (Séminome, 16 cas).
12. GIOJA. — *Pavia* 1923 (Monographie anatomo-clinique).
13. GREILING. — *Thèse Marburg*, 1927 (297 cas).
14. GREVILLIUS. — *Acta chir. Scandinav.* (suppl. 48), p. 1 à 231, 1937.
15. HENRI et CAUDIÈRE. — *Gaz. des Hôpitaux*, nov. et déc. 1923. (Simple revue critique, superficielle ou inexacte sur de nombreux points.)
16. HIGGINS. — *Ann. of Surgery*, t. 87, p. 263, 1928 (23 cas).
17. HINMAN-GIBSON et KUTZMANN. — *Ann. of Surg.*, t. 82, 1925, 3 fig. (22 cas).
- 17 bis. — HINMAN et POWELL. — *J. A. M. A.*, t. 110, p. 188, 1938 (58 cas avec recherches des hormones dans l'urine).
18. INNES, HARVEY et DAWSON. — *Seminoma. Edinburgh med. jour.*, vol. XLV, p. 36, 1938.
- 18 bis. JEANBREAU. — *Ass. fr. d'Urol.* T. 35, 1935, p. 954. (Extirpation d'un embryome, survie de 26 ans.)
19. KLOSSNER. — *Monographie de l'Inst. de path. d'Helsingfors* (Finlande), 1938, 236 pages, 134 figures.
- 19 bis. KRISTENSEN. — *Tumeurs malignes du testicule et de l'épididyme* (11 cas). *Ugesk f. laeger*, t. 98, p. 876-880, 1936.
- 20 bis. LORANST-SAS. — *Arch. für. klin. Chir.* 161, 1930, p. 682 (18 cas).
21. MACKENSIE. — *Surgery*. 15 février 1931 (14 cas).
- 21 bis. MANER. — *California and West. Med.* T. 44, p. 368-371, 1936. (17 cas).
22. MORTON. — *Proc. Staff. Meetings. Mayo Clinic*, 1929, 4 p., 98-101 (104 cas).
23. OBERNDORFER. — a) Article sur les tumeurs du testicule dans le *Handbuch d'Anatomie Pathologique d'Henke et Lubarsch*.
idem. — b) Le séminome, tumeur maligne spécifique du testicule (25 cas). *Schweiz Med. Wochensels*, n° 9, p. 204, 1935.
- 23 bis. OUDIN. — *Thèse Médecine*, Paris, 1936.
24. PETERSEN et COSTLOW. — *Urol and Culaneous Rev.*, 1933, t. 37 (41 cas).
- 24 bis. PRUSZYNSKI. — *Virch. Arch.*, t. 290, p. 1933.
25. POWELL. — *J. Urol.* Avril 1938. (Hormones dans les urines).

- 25 bis. REA. — *American J. of Cancer*, 1931 (76 cas).
26. SCHAANNING. — (En norvégien) *Christiania*, 1922. Monographie du Laboratoire d'Harbitz.
27. SOUTHAM et LINEL. — *Brit. J. of Surg.* 1923-1924, p. 223 (38 cas).
28. TANNER. — *Surgery*, 1922 (100 cas).
29. WASTERLAIN. — Monographie. *Journ. belge d'Urologie*. Juin 1932.

II. — Etudes de Peyron et de ses collaborateurs

A. — Sur les tumeurs organoïdes du testicule

30. PEYRON. — Sur le mode de développement des tumeurs de l'ovotestis. *C.R. Acad. des Sciences*, 172, 1921, p. 461.
31. *Idem.* — Deux observations de tumeurs de type séminifère enlevées chez des sujets d'apparence féminine. Hermaphrodisme et pseudo-hermaphrodisme. (Avec MÉNÉTRIER, ISCH-WALL et LORY.) *Bull. Ass. fr. Cancer*, t. 11, p. 185, 1922.
32. PETIT et PEYRON. — Origine sertolienne de l'épithéliome séminifère chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, 1921.
33. PEYRON. — Sur les tumeurs des glandes génitales, avec présentation de documents embryologiques. *Bull. de l'Assoc. du Cancer*, 1922, avec 22 figures, t. 11, p. 215-274.
34. *Idem.* — Sur l'origine et l'histogenèse de l'épithélioma séminifère du testicule adulte chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.*, t. 87, p. 842, 1922.
35. *Idem.* — Sur les tendances évolutives de l'épithélioma séminifère du testicule chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, 1923, p. 608.
36. CORSY. — Origine et signification des formations d'aspect glandulaire développées dans l'épithélioma séminifère du testicule de cheval. *C. R. Soc. de Biol.*, novembre 1924, t. 91, p. 1247.
37. CORSY et ROBERT. — Curieuse disposition des éléments néoplasiques dans les métastases épiploïques d'un séminome du testicule ectotique chez le cheval. *C. R. Soc. de Biol.*, novembre 1924, t. 91, p. 1250.
38. PAINE et PEYRON. — Séminome du testicule du lapin, avec greffe et généralisation à la deuxième génération. *Bull. Assoc. du Cancer*, t. VII, 1918, p. 547.
39. HARTMANN, MÉNÉTRIER, PEYRON et ISCH-WALL. — Coexistence de deux types néoplasiques distincts : choriome et épithéliome séminifère sur le même testicule. *Bull. Assoc. Cancer*, juin 1922, t. 11, p. 319-344.

40. CORSY. — Les néoplasies du testicule du cheval et leur importance pour l'embryologie et la pathologie générale de l'épithélioma séminifère. *Bull. Assoc. Cancer*, mars 1927, avec 15 figures, t. 16, p. 218.
41. MONTPELLIER et POISSON. — Séminome du testicule chez un taureau. *Bull. Assoc. du Cancer*, mars 1929, t. 18, p. 269.
42. BOUFFANAIS (M.). — Les tumeurs du testicule chez les vieux chiens. Contribution à l'étude des rapports entre le cancer et la sénilité. *Bull. Assoc. du Cancer*, décembre 1929, t. 18, p. 808.
43. PEYRON. — Sur la pathologie comparée du séminome dans le testicule, avec démonstration histologique. *Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*. T. 25, p. 113-120, janvier 1936.
44. PEYRON, VERGE, DRIEUX et SALOMON. — Sur l'histologie comparée et le mode de développement de l'épithélioma séminifère du testicule. *C.R. Soc. Biol.* T. 123, p. 980-984, décembre 1936.
45. PEYRON, VERGE et GORET. — Sur la transformation des éléments néoplasiques de l'épithélioma séminifère en cellules interstitielles chez le chien. *C.R. Soc. de Biol.*, t. 123, 578-581, novembre 1936.
46. PEYRON, BLANCHARD et SALOMON. — Les tumeurs des cellules interstitielles du testicule. *Bull. Ass. du Cancer*, t. 25, n° 3, mars 1936.
47. DRIEUX et MENDOZA. — Les états précancéreux dans le testicule chez le taureau et le bélier. *Bull. Acad. Vétér.*, t. 10, p. 242, 1937.
48. PEYRON, LIMOUSIN et POUMEAU-DELILLE. — Les tumeurs de la séreuse vaginale. (Etude embryologique et histo-pathologique). *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 26, p. 679, décembre 1937.
49. PEYRON, POUMEAU-DELILLE et SALOMON. — Sur la présence des cristalloïdes de Reinke dans les hyperplasies et tumeurs de la glande interstitielle. *C.R. Soc. de Biol.*, t. 128, p. 469, 1938.
50. PEYRON, BLANCHARD, POUMEAU-DELILLE et SALOMON. — Sur l'histopathologie des tumeurs de la glande interstitielle du testicule chez l'homme et chez les animaux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 128, p. 338, mai 1938.
51. COCU. — Sur une tumeur d'origine wolffienne du testicule du chat. *Bull. de l'Acad. Vétérinaire*, t. 2, p. 907, 1938.
52. COCU. — Deux cas exceptionnels de séminome chez le chien. *Bull. de l'Acad. Vétér.* T. XI, N° 3, p. 114, 1938.
53. COURTEAU. — Sur une tumeur testiculaire ectopique du chien avec énorme métastase dans la plèvre. *Revue de pathol. comparée*. Septembre 1938.
54. PEYRON et Sœur MARIE-SUZANNE. — Action cancérigène d'un tissu autolysé de léprose humaine sur la glande interstitielle du testicule du rat. *C. R. Acad. des Sc.*, t. 209, p. 581, 1939.

55. PEYRON. — Sur la genèse d'éléments interstitiels endocrines, aux dépens des cordons génitaux dans l'ontogénie normale, les tumeurs et les malformations des glandes génitales. *C.R. Soc. Biol.*, 7 février 1941, t. 135, n° 3, p. 115.

B. — *Sur les embryomes et la lignée germinale*

56. PEYRON. — Embryome du testicule chez un poulain (avec M. PETIT). *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1923, p. 149.
57. *idem.* — Placentomes et choriomes du testicule (avec HARTMANN). *Bull. Acad. de Méd.*, 1919 et *Bull. Assoc. du Cancer*, 1919.
58. *idem.* — Sur les néoformations d'origine chorio-ectodermique dans les tumeurs du testicule. Collab. *idem.* *C.R. Acad. des Sciences*, 1919.
59. *idem.* — Les tumeurs du type femelle chez l'homme et les tumeurs du type mâle chez la femme (avec MÉNÉTRIER et ISCH-WALL). *Paris Médical*, 1922, p. 133.
60. *idem.* — Sur la topographie des formations chorio-placentaires observées dans les embryomes du testicule (avec CORSY). *C.R. Soc. de Biol.*, novembre 1924.
61. *idem.* — Sur les rapports des formations chorio-placentaires avec les vaisseaux dans les embryomes du testicule. *C.R. Soc. de Biol.*, décembre 1929.
62. ABADIE (M.). — Sur un embryome du testicule ayant donné des métastases neuro-embryonnaires dans la région de l'épigastre. *C.R. Soc. de Biol.*, décembre 1924.
63. MONTPELLIER. — Sur un embryome enkysté du testicule, avec ébauches de l'appareil respiratoire. *Bull. Assoc. du cancer*, novembre 1929 et *C.R. Soc. de Biol.*, t. CII, p. 931.
64. WAELKENS. — Les embryomes du testicule. Etude critique. *Thèse de Paris*, janvier 1930, avec 38 figures.
65. PEYRON et LAFAY. — Sur l'existence d'un axe médian d'organisation et d'une extrémité céphalique dans les embryomes de la région coccygienne. *C.R. Soc. de Biol.*, octobre 1936, p. 469-472.
66. PEYRON et LIMOUSIN. — Sur la polyembryonie dans les tumeurs à tissus multiples du testicule chez l'homme. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 203, p. 631, 5 octobre 1936.
67. PEYRON et LIMOUSIN. — Sur la polyembryonie intra-vasculaire dans les embryomes du testicule. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 203, p. 894, octobre 1936.
68. PEYRON et LIMOUSIN. — Sur le mode de multiplication des boutons embryonnaires et la présence de blastocystes jumeaux dans les tumeurs à tissus multiples du testicule. *C.R. Soc. Biol.*, t. 123, p. 409-412, 1936.

69. PEYRON. — Etat actuel de quelques problèmes d'embryologie générale et de pathologie comparée relatifs aux tumeurs du testicule. *Bull. de l'Ass. fr. Cancer*, t. 25, p. 851, déc. 1936.
70. PEYRON, LIMOUSIN et LAFAY. — Sur quelques notions fondamentales dans l'étude des embryomes. Facteurs d'organisation et polyembryonie. *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 25, p. 851, décembre 1936.
71. PEYRON, LIMOUSIN et VINZENT. — Les formations chorion-placentaires dans les embryomes du testicule. *Bull. Ass. pour l'étude du Cancer*, t. 26, n° 2, février 1937.
72. PIROT et MONCOURRIER. — *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, mai 1937, t. 26, n° 3.
- 72 bis. POUMEAU-DELILLE. — Les données nouvelles sur l'origine et les variétés anatomo-cliniques des tumeurs du testicule. *Paris-Méd.*, fév. 1938.
73. PEYRON, BONNARD et LAFAY. — Sur l'origine gemellaire ou parasitaire des tumeurs à tissus multiples de la région sacro-coccygienne. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 206, p. 1190, 1938.
74. PEYRON. — Sur la présence des cellules génitales primordiales dans les boutons embryonnaires des embryomes parthénogénétiques chez l'homme. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 206, p. 1680, mai 1938.
75. *idem*. — Sur les gonoblastes de la vipère. *C.R. Soc. Biol.*, t. 129, p. 182, octobre 1938.
76. PEYRON et LIMOUSIN. — Sur le développement à l'intérieur des veines, dans les tumeurs multiples du testicule humain, d'embryons issus de parthénogenèse polyembryonique. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 206, p. 1680, juin 1938.
77. PEYRON. — Sur le mode de multiplication des boutons embryonnaires dans les embryomes parthénogénétiques. *C.R. Soc. Biol.* 128, p. 822, 1938.
78. *idem*. — Sur le mode de division symétrique des vésicules amniotoblastiques dans les embryomes parthénogénétiques et ses analogies avec la polyembryonie du Tatou. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 207, p. 646, septembre 1938.
79. PEYRON, BAZY et POUMEAU-DELILLE. — Embryome du testicule ectopique avec formations placentaires. *Mém. Acad. de Chirurgie*, t. 54, n° 23, 29 juin 1938.
80. PEYRON. — Sur les homologues entre les vésicules embryonnaires de l'œuf humain et celles des embryomes parthénogénétiques. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 208, p. 1353, 1939.
81. PEYRON, PATEL, POUMEAU-DELILLE et GOZLAND. — A propos de deux cas d'embryomes du testicule. *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 28, n° 4, p. 646, mai 1939.

82. PEYRON. — Sur les caractères distinctifs et la coexistence dans le testicule humain de deux tumeurs différentes : épithélioma séminifère et embryome à tissus multiples. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 208, p. 1946, 1939.
83. *idem*. — Faits nouveaux relatifs à l'origine et à l'histogenèse des embryomes. *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 28, n° 4, p. 658, mai 1939.
84. PEYRON, BONNARD et LAFAY. — Sur la présence des glandes génitales et l'organisation régionale dans les embryomes d'origine gemellaire. *C.R. Soc. de Biol.*, t. 130, p. 1577, avril 1939.
85. PEYRON. — Sur les cellules génitales primordiales et la morphologie comparée des embryomes. Démonstration d'embryologie normale et tératologique. *C.R. Soc. Biol.*, t. 131, p. 744, 1939, 17 juin.
86. *idem*. — Sur les variétés frustes ou irrégulières de la polyembryonie dans les embryomes parthénogénétiques. *C. R. Acad. Sc.*, t. 209, p. 642, oct. 1939.
87. *idem*. — Sur la ségrégation germinale dans les embryomes parthénogénétiques. *C.R. Soc. Biol.*, t. 130, p. 1470, 1939.
88. *idem*. — Sur les variétés évolutives de la parthénogenèse tératologique dans l'ovaire des mammifères et leurs homologues avec celles des embryomes des glandes génitales. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 210, p. 61-63, 3 janvier 1940.
89. *idem*. — La gastrulation dans les embryomes parthénogénétiques chez l'homme. *C.R. Soc. de Biol.*, t. 134, n° 5, p. 45, mai 1940.
90. *idem*. — Sur la présence du canal amniotique dans les boutons embryonnaires des tumeurs à tissus multiples du testicule. *C.R. Soc. Biol.*, t. 134, n° 6, p. 195, juin 1940.
91. *idem*. — Sur une poussée corticale secondaire de l'épithélium germinatif, dans les gonades mâles d'un embryome d'origine gemellaire. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 210, p. 794-96, juin 1940.
92. *idem*. — L'œuf parthénogénétique de l'homme et ses analogies avec celui de certains singes. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 211, p. 81, août 1940.
93. *idem*. — Sur les homologues générales et les caractères distinctifs des deux variétés gemellaire et parthénogénétique des embryomes. *C.R. Acad. des Sciences*, n° 2, p. 164, septembre 1940.
94. SABRAZES et PEYRON. — Sur la reconstitution et la multiplication dans les ganglions lymphatiques, des boutons embryonnaires de la parthénogenèse polyembryonique. *C.R. Acad. des Sciences*, t. 211, p. 341, octobre 1940.
95. PEYRON. — Sur l'existence du canal néurentérique dans les boutons embryonnaires de la parthénogenèse tératologique du testicule chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.*, t. 134, n° 7, p. 446, novembre 1940.

96. *idem.* — Sur la présence d'un tissu décidual dans les embryomes parthénogénétiques, avec formations chorio-placentaires. *C.R. Soc. Biol.*, 23 novembre, t. 134, p. 475.
97. *idem.* — Sur le mode de développement et les localisations du tissu décidual dans les embryomes et les gestations extra-utérines. *C.R. Acad. des Sciences*, p. 813, janvier 1941.
98. *idem.* — Sur la migration des gonoblastes et leurs connexions avec l'épithélium germinatif chez le chat. *C.R. Acad. des Sciences*, p. 133, 20 janvier 1941.
99. *idem.* — Sur la topographie des boutons embryonnaires et l'existence de zones germinatives dans la parthénogenèse polyembryonique chez l'homme. *C.R. Acad. des Sciences*, 10 février 1941, p. 249.
100. *idem.* — Sur les caractères morphologiques fondamentaux et les variations secondaires des boutons embryonnaires, dans la parthénogenèse polyembryonique du testicule. *C.R. Soc. Biol.*, 1941, t. 135, n° 5, p. 281.
101. *idem.* — Sur les rapports du trophoblaste avec la voûte amniotique dans les boutons embryonnaires des embryomes à tissus multiples. *C.R. Soc. Biol.* 1941, t. 135, n° 5, p. 347.
102. SABRAZES et PEYRON. — Sur la présence de vésicules ou boutons embryonnaires géants dans les métastases ganglionnaires des embryomes testiculaires. *C.R. Soc. Biol.*, 1941, t. 135, n° 6, p. 350.
103. PEYRON. — Sur la présence dans les embryomes parthénogénétiques d'une variété de trophoblaste considérée jusqu'ici comme spéciale à l'œuf de certains singes. *C.R. Soc. Biol.*, séance du 22 mai 1941.

III. Tumeurs testiculaires de type Wolfien

Cocu. — Voir 51.

104. GIOJA. — Carcinoma seminifero e carcinoma wolfiano. *Tumori*, mars 1923.
105. PLOYÉ (H.). — Contribution à l'étude des résidus embryonnaires juxtapididymaires. *J. d'Urol.*, t. 34, n° 4, oct. 1932, p. 292.
106. WALSCHÉ et RULLENS. — Contribution à l'étude des tumeurs malignes d'origine wolfienne (carcinome tubulaire) (*Le Cancer*, Bruxelles, 1933, 10, n° 1, p. 25-30).
107. PLISSON et GRANDCLAUDE. — Tumeur kystique d'un testicule ectopique. *Ann. d'anat. path.*, 1926, III, p. 70.
108. SABRAZES. — *Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales*, Bordeaux. Tumeur du testicule de type wolfien, 1933-34.

IV. — Tumeurs conjonctives

A) Sarcomes

109. DEW. — *Surg. Gynec.*, 1928, p. 447.
110. KOBER. — *Amer. J. Med. Sciences*, 1899, vol. 118, p. 535.
111. MAZZACUVA. — *Annali ital. di Chir.*, 1928, VII, p. 1293.

B) Rhabdomyomes

112. — Voir l'étude documentée de MONTPELLIER sur les rhabdomyomes.
Bull. Ass. Cancer, juillet 1929.

C) Endothéliomes et Périthéliomes

113. CAVAZZANI. — Limfangio-endotelioma peritubulare. *Giorn. d. r. de. di med. di Torino*, 1904, pp. 448-455.
114. FUJITANI. — Lymphendotheliome, Japon. *J. Of. Urol. Tokyo*, vol. 22, n° 3, mars 1923.
115. KITAMURA. — Lymphangio-endotelioma. *Jap. of Dermat. and Urol.*, nov. 1932.
116. KROMPECHER. — Endotheliome des Hodens. *Virch. Arch. suppl.*, 1898, vol. 151, p. 1-66.

V. — Tumeurs de la Séreuse Vaginale

117. KIRCH (E.). — *Beitr. z. path. Anat.*, juin 1931.
118. NORA. — *Bull. Soc. Franç. d'Urologie*, mai 1932.
118 bis. PEYRON, LIMOUSIN et POUMEAU-DELILLE (Voir 48).

VI. — Embryomes

A) Etudes générales

119. FERGUSON. — Diagnosis and treatment of teratoma. *Am. J. Roentgenol*, 31, 356-365.
120. MORPURGO et BLAVET DI BRIGA. — *Arch. per le sc. med.*, tome 61, p. 511, 1936.
121. NICHOLSON. — a) Histogeny of teratomata. *J. of pathology*, 1929 ;
b) *Guy's Hospital Reports*. Studies on tumour formation. Monographies X, XIV, XV, XVI, XVII XVIII, XIX, XX, échelonnées de 1930 à 1938.

122. OWEN. POLANCO et PRINCE. — *Am. J. of cancer*, tome 31, 1937, p. 613.
(Test hormonal des urines, 44 cas d'embryomes, dont 39 positifs).
123. WILLIS. — The structure of teratoma. *The J. of Path. and Back.*
Vol. 40, n° 1, 1935, p. 1.
124. VANDER VEER. — *Urol. et Cutan. Rev.* mai 1930.

Embryomes dans l'ectopie

- 124 bis. — G. S. DE GOUVÊA. — *Hospital, Rio-de-Janeiro*, 14, 1145, nov. 1938.
- 124 ter. — LIPSHUTZ. — *Urol and Cutan. Rev.*, Tome 40, p. 256, 1936.

B) Chorio-épithéliome et Gynécomastie

125. G. BANKOFF. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 188, 402-410, 1937.
126. ENTWISTLE et HEPP. — *The J. of the Amer. Med. Ass.*, vol. XIV, n° 5, fév. 1935, p. 395.
127. HEANEY. — *Am. J. of Cancer, New York*, 1933, septembre 19, n° 1, p. 22-30.
128. HERLANT. — *Bull. Ass. Fr. Cancer*, Tome 26, p. 121, 1937. (Réaction gravidique dans l'hypophyse.)
129. JAQUENOD. — *Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 25, n° 6, décembre 1936.
130. KIRWIN. — (Chorio-épithélioma avec métastases.) *J. Urol.*, t. 38, p. 91-99, 1937.
131. MATHIEU et T.-D. ROBERTSON. — Etude critique. Bibliographie. *Surgery*, t. 69, p. 158, 1939.
132. MAIN et SAMUEL. — *Endocrinology*, t. 18, 1934, p. 629.
133. McDONALD. — *The American Journ. of cancer*, 1938, n° 1, vol. 34.
134. SCHIASSI. — *Riforma Méd.*, 1934, t. 23. *Arch. di path. e clin. medica*, tome 14, 1934, p. 247. (Réaction gravidique de l'hypophyse.)
135. SCHULTZE. — *Beitr. path. Anat.*, t. 84, 1930, p. 473.
136. SOROR. — *Rev. de Chirurgie* (Etude critique), tome 54, p. 648, 1935.
137. SOLCARD, LE CHUITON, PERVÈS, BERGE et PENNANEAC'H. — *Bull. Ass. Fr. Cancer*, t. 25, p. 801-807, 1936. (Tumeur maligne avec métastases multiples, gynécomastie et réaction hypophysaire).
138. STORJHAM. — *Frankfurt. Ztschr. f. Path.*, 1932.
139. TANGARI. — *Riv. di Chir.*, 4, 614, Déc. 1938.
140. TRUC et GUIBERT. — *Bull. Assoc. Franç. cancer*, p. 319, 1937.

C) Embryomes de l'Enfance

(cas récents)

141. FITZGERALD. — *Bull. Jackson, mem. Hosp.* 1. p. 23, juillet 1939.
142. LAUWERS et DERYCKE. — *Revue Belge des Sc. Médicales*, t. 6, 1934, p. 797.
143. SKANE. — *J. of. Urol.* 42, n° 2, 236, 1939.
144. WARELEY. — *Brit. J. Surg.* 26, 443-444, oct. 1938.

D) Coexistence d'embryome et de séminome

145. BERGERET, CAROLI, MILLOT et SIMONNET. — *Ann. d'Anat. path.*, p. 528, 1937. (Embryome avec séminome et métastases des 2 types.)
146. BOGLIOLO (L.). — *Arch. Ital. di Anat. e istol. pat.*, nov.-décembre 1931.
147. FERRERO. — *Arch. f. le Sc. Med.*, 1922, n° 45, p. 89 ; et *Giorn. di Acad. di med. di Torino*, 1921, p. 172.
- 147 bis. LARGET. — Coexistence d'embryome et de séminome. *Ann. d'Anat. path.*, 16, 876-885, juillet 1939.
148. MERCIER et BOURQUE. — *Journ. de l'Hôtel-Dieu de Montréal*, p. 209, juillet-septembre 1939.
- 148 bis. MONSERRAT et GALVEZ. — Tumeur mixte (épithélioma wolffien et séminome). *Rev. Assoc. Méd. Argent.*, nov. 1932.
149. NICOD. — *Bull. Assoc. Française pour l'étude du Cancer*, janv. 1933.
150. PEYRON. — (Voir 39 et 82).
151. ROSA et CARPINELLI. — *Folia, clinico-biologica*, 1933.

LIVRE II

CHAPITRE PREMIER

Tumeurs de l'Interstitielle

A) Chez l'homme adulte

152. BRAUN. — *Virch. Arch. f. path. Anat.*, 1939, t. 304, p. 112.
153. DELITALA. — Tumori primitivi del testicolo. *Studi Sassaresi*, série II, vol. 6, fasc. IV bis, 1928.
154. DÜRCK H. — *Verhandl d. deutsch. path. Gesellsch*, t. 11, 130, 1907.

155. GRYNFELTT, TRUC et GUIBERT. — *Bull. Assoc. Franç. du Cancer*, 1933, 22, p. 650.
156. E.-E. JEMERIN. — *Arch. Surg.* 35, 967-998, nov. 37.
157. DE JONG. — Interstitial cell tumor of testicle in patient with pseudo-hermaphroditismus masculinus internus. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 1, 1975, avril 1927.
158. KAUFMANN (E.). — *Verhandl. d. deutsch. Path. Gesellsch.* t. 11, p. 237, 1907.
idem. — *Deutsche med. Wchnschr.* T. 34, p. 803, 1908.
159. LE CHUITON, PRADE, BERGE et PENNANEACH. — Séminome avec réaction adénomateuse de la glande interstitielle. *Bull. de l'Assoc. du Cancer*, t. 24, 1935.
160. MASSON et SENCERT. — *Bull. Ass. Cancer*, p. 555, 1923.
161. PANA. — *Urol and Cutan. Rev.*, vol. 35, n° 9, p. 561, 1931.
162. PITROFFY-SZABO (B.). — *Zentrabl. f. Chir.*, t. 65, p. 471-475, févr. 26, 1938.
163. RIGOLETTI LUIGI. — *Archivio per le scienze mediche*, 1930.
154. SCHAANNING. — Cas de sa. Monogr. 1922. *Christiania*.
165. SLANINA. — *Casop. Lék. cès.*, p. 935-936, 1930, t. 69.
166. SNELLMAN. — 1939, *Am. J. of Can.*, t. 35, p. 258.
167. STOPPATO. — *Beitrag. z. Path. Anat.*, 1911, vol. 55, p. 113.
168. VILLATA. — *Arch. per le Sc. Mediche*, 1928, t. 52.

B) Enfants

169. PRIANI. — *Soc. de Chir. Buenos-Aires*, 4 juillet 1923. *Semana Medica*, 2 août 1923.
170. PEPERE. — Ghiandole a secrezione interna, in Toa P : trattato. (Cas mentionné dans le *Traité d'Anatomie Pathologique*). *Foci, Turin*. 1922, vol. 8, p. 266.
171. ROWLANDS et NICHOLSON. — *Guy's Hosp. Rep.* 79, 401, 1929.
172. SACCHI. — *Riv. Sper. di Freniat.* 21, 1895.
173. STEWART, BELL, ROEHLKE. — *Ann. J. Canc.*, 26, p. 144, 150, 1936.
174. WEBER (E.-P.). — Testicle tumours, endocrine tumours. *Guy's Hosp. rep.*, oct. 1929.

C) Animaux

175. BALL. — *Journ. de médecine vétérinaire*, t. 8, 1904. *Bull. Assoc. Cancer*, 1922 (2 cas).
176. BOUFFANAIS (M.). — Les tumeurs du testicule chez les vieux chiens. *Bull. Assoc. Cancer*, Décembre 1929.
177. GOODPASTURE. — Sur les tumeurs des vieux chiens. Deux mémoires. *Journ. of Med. Res.* t. 33, 1915-16, p. 455.
178. GREULICH et BURFORD. — Testicular tumor associated with mammary prostatic, and other changes in cryptorchid. *Dogs. Am. J. of Cancer*, 1937.
179. HELLER. — Gynécomastie chez le chien à la suite d'une tumeur. *Arch. F. Frauenk.* Febr. 1929, N° 15, p. 52.
180. KUNNEMANN. — *Arch. f. Wissensch. u. prakt. Tierh. Berl.* 1910, t. 36, p. 229.
181. KUNZE. — *Virchow. Arch.* 240, 144, 1922.
182. PALLASKE. — *Virchow. Arch.* 281, 1931.
183. PEYRON, BLANCHARD et SALOMON. — (Voir 46 et 50).
184. SALOMON. — *Thèse de Paris* 1938. Monographie n° 24 du laboratoire PEYRON.
185. SMITH. — *J. of Med. Research.* 40, 31, 1919.
186. TAGLIAVINI. — Juillet 1936 (*Profilassi*).
- 186 bis. — ZUCKERMANN et MACKEOWN. — *J. of pathology and bacteriol.* 1938, vol. 46, n° 1.

Rat

187. BULLOCK et CURTIS. — *J. of Cancer Research.* 1930, t. 14.
188. RADCLIFFE. — *Amer. J. of Path.*, mai 1940, vol. 16.

Souris

189. Miss SLYE et WELLS. — *J. of Cancer Research.* 1919, t. 4.

D) Hybrides

190. BALL et DOUVILLE. — Cancer du testicule droit chez un mulot. *Journ. Vét., Lyon*, 1926, p. 533.
191. GUYER. — Modification in the testes of hybrids from the guinea and the common fowl. *J. of Morph.* 23, 45, 1921.
192. POLL. — Zwischenzellengeschwülste des Hodens bei Vogelmischlingen. *Beitr. z. Path. Anat.*, 67, 40, 1920.

CHAPITRE III

Métaplasie interstitielle du tissu séminifère

193. ARON. — Transformation des cellules de Sertoli en cellules de type interstitiel. *C.R. Soc. Biol.*, t. 102, p. 1032, 1929.
194. KOHN. — *Zeitschr. f. die Gesamt. Anatomie*, 1926, t. 79, p. 366.
195. PELLEGRINI. — *Arch. per le Sc. Medice*. Juillet 1927, tome 49.
196. PEYRON et CORSY. — *C.R. Soc. Biol.* 1923, t. 88, p. 1312 et *Assoc. des Anatomistes Congrès de Lyon*, 1923, p. 537.

CHAPITRE VI

Surrénales accessoires**A) Dans le testicule**

197. DAGONET. — *Zeitsch. f. Heilkunds*, 1885, t. 6, p. 1.
198. FRIEDLAND. — *Prager medic. Wochensch.* 1895, t. 9, p. 145.
199. JUNGANO. — *Journ. d'Urol. Med. Chir.*, Paris 1926, 22, p. 136.
- 199 bis. KIRKBRIDE. — *Wek. f. Entwickelsmechanik*, 1911, t. 32, p. 717.
200. LACASSAGNE. — a) Essais de production de cancer chez le lapin, au moyen de 1, 2, 5, 6 dibenzanthracène. *C.R. Soc. Biol.* 1933, t. 114, p. 660.
idem. — b) La cortico-surrénale accessoire d l'épididyme, organe constant chez le lapin. *C.R. Soc. Biol.* 1935, t. 118, p. 1408.
201. MARCHAND. — *Arch. F. pathol. Anal.*, 1883, t. 62, p. 11.
202. PILLET. — *Progrès Médical*, 1881, t. 1, p. 4.
203. REGAUD. — *C. R. Soc. Biol.* 1889, t. 51, p. 439.
204. WIESEL. — *Wien. Klin. Woch.* 1898, t. 11, p. 443.
idem. — *Zentrbl. f. Physiol.* 1899, t. 12, p. 780.

B) Dans l'Ovaire. — Hypernéphromes

205. ALAMARTINE et MAURIZOT. — *Rev. de Gynéc. et de Chir.* 18 : 1, 1912.
206. BÉTTNER. — *Zentralbl. f. Gynäk.* 58 : 2.204, 1934.

207. CORNER, G.W., BARTELMIZ G.W. and HARTMAN C.G. — *Am. J. Anat.* 59 : 433, 1936.
208. DEBEYRE et RICHEL. — *Compt. rend. Soc. de Biol.* 63 : 733, 1907.
209. DELFOUR et LUCIEN. — *Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.* 14 : 423, 1925.
210. DOWNES, and KNOX. — *J. A. M. A.* 82 : 1315, 1924.
211. GARDNER, and MCGLEARY, — *Surg. Gynéc. et Obst.* 7 : 669, 1908.
212. GAUDIER. — *Bull. et Mém. Soc. des Chirurgiens de Paris.* 34 : 709, 1908.
213. GLYNN. — *J. Obs. et Gynéc. Brit. Emp.* 28 : 23, 1921.
214. GLYNN. — *Quarterly J. Med.* 5 : 157, 1911-12.
215. GOUGH. — *J. Obs. et Gynaec. Brit. Emp.* 36 : 690, 1929.
216. KOMOCKI (W.). — *Virchows Arch. f. path. Anat.* 269, 70, 1928.
217. LEVY DU PAN. — *Schweiz. med. Wchnschr.* 54 : 1.198, 1924.
218. MATHIAS (E.). — *Zentralbl f. Gynäk.* 56 : 1.308, 1932.
219. MEYER (R.). — *Ergebn d. allg. Path. u. path. Anat.* 9 : 624, 1903.
Ztschr. f. geburtsh. u. Gynäk. 62 : 637, 1908.
220. MULLER. — *Nederl. tijdschr. v. verlosk. en gynacc.* 30 : 261, 1925.
221. NOVAK. — *Am. J. Obst. and Gynec.* 36 : 840, 1938.
222. ORRU et VOLPE. — *Folia gynec.* 23 : 363, 1926.
223. PEHAM. — *Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynæk.* 10 : 685, 1899.
224. PFANNENSTIEL. — In veit : *Handbuch der Gynäk.* 4 : 406, 1908. Cited by Downes and Knox.
225. PICK. — *Arch. f. Gynäk.* 64 : 670, 1901.
226. REINERS. — *Diss. München*, 1929.
227. VON ROSTHORN (A.). — *Verhandl. d. deutsche Gesellsch. f. Gynäk.* 13 : 362, 1909.
228. ROTTINO (A.). — *Arch. path.* 25 : 928, 1938.
229. SALTYSKOW. — *Kor. Bl. Schweiz. Aerzte.* 41 : 674, 1911.
230. SCUDDER. — *Publ. of Massachusetts General Hosp.* 1 : n° 3, 9, 1907.
231. STERNBERG. — *Zentrabl. f. Gynäk.* 30 : 732, 1906.
232. TURCO. — *Minerva med.* 2 : 686, 1937.
233. TURNBULL and CORDON. — *Brit. M. J.* 1, : 133, 1920.

234. WONWILLER. — *Beitr. z. path. Anat. u. z. all. Path.* 50 : 161, 1911.
- 234 bis. VAN KIRK et EDWARDS. — *American J. of Cancer.* 1939, tome 37, p. 207.

LIVRE II

CHAPITRE VII

Glande sympathicotrope

235. BERGER. — Sur l'existence des glandes sympathicotropes dans l'ovaire et le testicule humains ; leurs rapports avec la glande interstitielle du testicule. *Compt. Rend. Acad. d. Sc.*, 1922, 175, 907-909.
- idem.* — Sympathicotrope Zellen im Eierstock und ihre neurokrine Funktion. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 1928, 267, 433-445.
- idem.* — La neurocrinie ; considération histologique sur le mécanisme de la sécrétion interne. *Presse Méd.* 1930, 38, 1729-1731.
- idem.* — Cellules sympathicotropes, cellules phéocromes et cellules interstitielles. *Bull. d'histol. appliq. à la physiol.* 1932, 9, 5.
- idem.* — Coexistence des cellules sympathicotropes et de cellules phéocromes dans le testicule du nouveau-né. *Arch. d'Anat. micr.* 1935, 31, 101-109.
236. — BERBLINGER. — *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.* 1921, 18, 186-197.
237. BRACK. — *Virchows. Arch. f. Path. Anat.* 1923, 240, 127-143.
238. BRANNAN. — *Am. J. path.* 1927, 3, 343-353.
239. KOHN (Alfred). — Über « Leydig'sche Zwischenzellen » im Hilus des menschlichen Eierstockes (extraglanduläre Zwischenzellen). *Endokrinologie*, 1928, 1, 3, 10.
240. LEWIN. — *Am. Journ. of. med. Sc.* 1926.
241. NELSON. — Giant interstitial cells and extraparenchymal interstitial cells of the human testis. *Amer. J. of Path.* t. 14, p. 831, 1938.
242. OKKELS and K. SAND. — Nerfs du testicule et de la glande interstitielle. *C.R. Soc. biol.* 129, 807, 1938.
243. PAWLOWSKI. *Endokrinologie*, 1929.
- idem.* — *Endokrinologie*, 1939, p. 231.
244. PRIESEL. — *Virchows arch. f. path. Anat.* 1924, 249, 246-304.

245. NEUMANN. — Die Hiluszellen des Eierstocks die « sympathicotropen Zellen » *L. Bergers Virchows Arch. f. Path. Anat.* 1929, 273, 511-523.
246. STIEVE. — Harn-und Geschlechtsapparat. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, von Mollendorff, *Wilhelm ed. J. Springer, Berlin*, 1930, 7, Pt. 2.
247. WALLART. — *Arch. d'Anat. d'Hist. et d'Emb.* 1927.
248. WIESER. — *Endokrinologie*, 1931, 8, 321-355.
249. WINIWARTER (de). — L'appareil phéochrome de l'ovaire humain. *Bull. d'histol. appliq. à la physiol.* 1924, 1, 145-163.

LIVRE III

Hyperplasies de la Glande interstitielle

A) Etudes générales

250. FAUCHER. — Hypertrophy of testes with symptoms of hyperorchidism. *Endocrinology*, 20 : 852-853, novembre 1936.
251. KUNTZ (A.). — *a*) Induced testicular degeneration and accompanying hypertrophy of the interstitial tissue. *Anat. Record, Phila.*, 1920-21, t. 18, p. 237.
- KUNTZ (A.). — *b*) Degenerative changes in the seminal epithelium and associated hyperplasia of interstitial tissue in the mammalian testis. *Endocrinology*, 1921, p. 190.
252. VON KUP. — *Beit. z. path. Anat. n. z. allg. Path.* t. 97, 385, 1936. (Rapports entre la macro-orchie et l'hypoplasie de la pineale.)
253. LIPSCHUTZ (A.) et WAGNER (K.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, Berl., 1922, t. 197, p. 348-361.
254. LIPSCHUTZ (A.), OTTOW (B.). — *Proc. Roy. Soc., Lond.*, 1921-22, S. B., t. 93, p. 132-142.
255. LIPSCHUTZ (A.) et WAGNER (C.). — L'hypertrophie des cellules interstitielles du testicule est-elle une réaction compensatrice endocrine ? *C.R. Soc. de biol.*, Par., 1922, t. 87, p. 15-17.
256. GOSTA LUNDH. — On the Problem of the Interstitial Cells of the Testes and their Influence upon Internal Secretion. *Acta Obst. et gyn. Scand.* t. 9, 1930.
257. OSLUND (R.). — *Am. J. Physiol., Balt.*, 1924, t. 69, p. 589-598.
258. REGAUD et NOGIER. — Sur l'hypertrophie compensatrice de la glande interstitielle du testicule. *C.R. Ass. Anat. Paris*, 1911, 13 Réunion. 293.

B) Sénilité

259. CUTORE. — 1. *Archivio Italiano di anatomia e di embriologia*, vol. 25, fasc. 4, 1928 (lésions séniles du testicule de l'âne) ; 2. *Archivio di Farmacologia Sperimentale*, 1929, vol. 47 ; 3. *Monitore Zoologi Italiano*, mai 1933 (cell. interstitielles et cell. xanthochromes).
- 260 bis. DE GAETANI. — *Pathologica*, 1932, p. 835.
261. GROOME (J.-R.). — The modification of the testes of the mouse with age with special reference to interstitial tissue. *Proc. zool. soc. London*, 1934, p. 235.
262. SPANGARO. — *Anat. Hefte*, t. 18, p. 593, 1901-02.
263. WIESNER. — The experimental study of senescence. *Brit. M. J.* 2 : 585, 1932.

C) Héritéité

Ectopie et Hyperplasie interstitielle

264. CORBUS et O' CONOR. — The familial occurrence of undescended testes : report of six brothers with testicular anomalsies. *Surg. Gynec. et Obst. Chicago*, 1922, t. 34, p. 237-240.
- 264 bis. FAUCHER. — (Voir 193.)
265. DOMRICH. — *Med. Klin.* 32-744, juin 1936.
266. FOSCARINI. — Due casi di pseudo ermafroditismo familiare. *Revista Ospedia liera*, vol. 11, p. 225, 1912.
267. RUSH, BILDERBACK, SLOCUM et ROGERS. — *Endocrinology* (1937).

D) Ectopie

268. ANDRES. — *Schweizer Arch. f. Tierh.* 1926, p. 445. (Ectopie chez le chien et le cheval).
269. FELIZET et BRANCA. — *J. de l'Anat. et Physiol.*, t. 38, p. 328, 1902.
270. FINOCH. — *Arch. f. Klin. Chirurg.*, t. 55, p. 120, 1897.
271. GODDARD. — (Homme). *J. f. Anat.* t. 54, p. 173, 1920.
272. HECKEL. — *Proc. Central. Soc. Clin. Research* in J. A M A, tome 112, 1939, p. 1105.
273. PAGE et CABOT. — Histologie, 24 cas homme). *Surg. Gynec. et Obst.* 63, 16, 1936.

E) Intersexualité

Hermaphrodisme vrai ou Pseudo-Hermaphrodisme

274. KRÜCKMANN. — Intersexuality in patient with bilateral tubular adenomas. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, t. 298, 619-635, 1931.
275. ORSOS (E.). — *Deutsche Ztschr. f. Chir.* 1931.
276. PANDOLFINI (R.). — *Policlinico Sez. chir.* 38, 1931.
277. PICK. — *Arch. f. Gynäk.* t. 76, p. 191, 1905.
278. SPANGARO. — *Rivista veneta di scienze mediche.* 1904.
279. STROEBE. — *Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path.* t. 22, p. 301, 1897.
280. TAVARES et PIRES DA LIMA. — *Folia anatomica. Conimbrigensis*, 1930, Vol. 9.

F) Alcoolisme

281. WEICHELBAUM and KYRLE (J.). — *Med. Naturw. K. I.* t. 121, p. 51, 1912.
282. WEICHELBAUM. — *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, t. 14, p. 234, 1910.

G) Affections aiguës

283. CORDES (H.). — *Virchows Arch. F. Path. Anat.* t. 151, p. 492, 1898.
284. KYRLE (J.). — *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.* t. 14, p. 240, 1910.

Affections chroniques et cachectisantes

285. ANCEL et BOUIN. — Hypertrophie et atrophie partielle de la glande interstitielle. 1° Au cours de certaines maladies chez l'homme. *C.R. Soc. Biol.* 58, 553, 1905. — 2° Dans certaines conditions expérimentales. *Idem* 58, 554, 1905.
286. BERBLINGER. — *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.* t. 18, p. 186, 1921. LUBARSH.
287. KOCH (K.). — *Virchows Arch. f. Path. Anat.* t. 202, p. 376, 1910.

II) Chez les sujets porteurs de cancer extratesticulaire

288. BECK (VON W.). — *Centrabl. f. allg. Path. u. path. Anat.* t. 65, p. 65, 1936.
289. COLLINS. — *Arch. of Path.* t. 26, 1932.
290. ISHIOMOTO (Y.). — *Tr. Soc. path. Jap.* t. 24, p. 456, 1934.
291. SEHRT (E.). — *Centrabl. f. allg. Path. u. path. Anat.* t. 54, p. 353, 1932.

I) Embryomes

292. HEDINGER. — Hypertrophie dans le chorio-épithéliome. *Ztschr. f. ang., Anat. u. Konstit.*, 7, 55, 1920.

J) Modifications après ligature du canal déférent ou des vaisseaux

293. ARON (E.). — *Arch. Biol.*, t. 41, 1931. (Ligature du pédicule vasculaire.)
294. BRABAN. — *Arch. Biol.*, tome 46, 1931. (Résultats comparés des 2 ligatures spermatiques et funiculaires.)
295. BROUHA et DESCLIN. — Influence de la vasectomie sur le testicule du rat et du lapin. *C.R. Soc. Biol.*, t. 113, p. 83, 1933.
296. BUCHHEIM. — *C.R. Soc. Biol.*, t. 108, p. 1208, 1931. (Cytologie de nodules résiduels après résection.)
297. LEMARCHAND. — Etude critique sur l'opération de Steinach n° 2. *Thèse Bordeaux*, 1935.
298. MACHT et TEAGARDEN. — Rejuvenation experiments with ligation in rat. *J. Urol.*, 10, p. 407, 1923.
299. OSLUND. — *Vasectomy and rejuvenescence. Sciences*, 60, p. 419, 1924.
300. SICILIANI. — Changements histologiques obtenus dans le parenchyme du testicule par sympathectomie chimique et ligature du canal déférent. *Ann. Ital. di Chir.*, août 1932.

K) Hyperplasie expérimentale par injection d'hormone

301. BURROWS. — *Journ. of Path.*, 1936, tome 42.
302. GARDNER. — *Anat. Rec.*, 25 juin 1937.

LIVRE IV

(A) — Rayons X

303. BENOIT. — Action des rayons X sur le testicule du coq. *C.R. Soc. de Biol.* 90, 802, 1924.
- 303 bis. HEALD, BEARD and LYONS. — *Am. J. Roentgenol.* t. 41, p. 448, 1939.
304. HERTWIG. — *Arch. f. exp. Zellforsch.* tome 22, p. 68, 1933.
- 304 bis. JACOBSEN. — *Arch. of pathology*, vol. 9, n° 5, p. 967, 1930.

305. MIRSKAIA et CREW. — The effect of the destruction of the spermatogenic tissue by X rays upon secondary characters of the Cock. *Quart. J. Exper. Physiol.* t. 21, p. 135, 1932.
- 305 bis. SLOTOPOLSKY et SCHINZ. — *Virchow. Arch.* t. 248, 1924, p. 285 et t. 257, 1925.
306. TRAMONTANO GERRITORE. — Color. vitale des cellules de Sertoli et de la lignée séminifère dans les testicules irradiés. *Bull. Soc. Ital. di Biol. Sperimentale*, nov. 1929.
307. VILLEMIN. — Régénération de la glande séminale après la destruction par les rayons X. *C.R. Soc. Biol.*, t. 58, p. 1076, 1906.
308. YAMAKAWA. — The action of X rays against the testicules of the albino rat together with the vital staining of interstitial cells. *J. Tokyo Med. Soc.* 39, 1925. (Analysé dans *Endocrinology*, 10, 75).

(B) — Action Cancérigène des Carbures

309. VALADE. — *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*. Mai 1937, p. 452.
310. SCHABAD. — *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 22 août 1935, tome 42, p. 295.
311. OBERLING, SANNIÉ et GUÉRIN. — *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*. 1936, t. 25, p. 156.
312. ROUSSY et GUÉRIN. — *Presse Médicale*, 26 mars 1941. (Quoique cette étude soit récente, elle donne seulement une bibliographie sommaire, et laisse de côté une série de travaux faits à l'étranger, et auxquels il est indispensable de se reporter). Parmi ces études générales, les plus importantes sont énumérées ci-dessous :
313. SHEAR. — *Amer. J. of Cancer*, août 1938 (donne les indications sur ses travaux antérieurs).
314. FIESER. — *Am. J. Cancer*, 34, p. 37, 1938.
315. ILFELD. — *Am. J. Cancer*, t. 26, p. 743, 1936.
316. BURROWS. — *J. Path. and Bact.* tomes 41 et 42, 1935-1936. (Action de substances œstrogènes sur la glande mammaire et le testicule chez la souris mâle.)
317. HAAGENSEN et KREHBIEL. — *Am. J. Cancer*, tome 26, p. 368, 1936. — Autre mémoire ; *idem*, t. 27, p. 474 (liposarcomes du cobaye).
318. HIEGER et KENNAWAY. — *J. Path. and Bact.* Tome 43, p. 419, 1936.
319. DUNNING, CURTIS, BULLOCK. — *American J. of Cancer*, tome 28, p. 681, 1936.
320. BROCK, DRUCKREY et HAMPERL. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 1939, t. 194, n° 2, p. 250.

321. SHIMKIN. — *Am. J. Cancer*, 1939, t. 35, p. 533.
322. TUCHMANN (H.). — *a) Lésions du testicule à la suite d'injection de substances œstrogènes. C.R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 1239.
TUCHMANN et DEMAY. — *b) Action du benzopyrène, en particulier sur le testicule. C.R. Soc. Biol.*, t. 123, p. 686, 1936.
323. LACASSAGNE et MONOD. — *Annales d'Anatomie Pathologique Médico-Chirurgicale*, 1921, t. 1, p. 61.
- 323 bis. LACASSAGNE. — *C.R. Soc. Biol.*, 1939, p. 365, t. 132.
324. MAISIN et LIEGEOIS. — *C.R. Soc. Biol.*, 1933, t. 115, p. 733.
325. *idem.* — *C.R. Soc. Biol.*, 1934, t. 117, p. 109.
326. PROHASKA-BRUNSCHWIG-WILSON. — *Arch. Surgery*, février 1939, p. 328.
327. ORR. — *J. Path. and Bact.*, t. 49, p. 157, 1939.
328. BONSER et ORR. — *J. Path. and Bact.*, t. 49, p. 171, 1939.
329. LEWIS. — *Am. J. Cancer*, t. 37, p. 521, 1939.
330. HALBERSTAEDTER. — *Am. J. of Cancer*, t. 38, p. 351, 1940.
331. ACHARD et THIERS. — *Bull. Acad. Médecine*, 1921.

LIVRE V

- 331 bis. APERT. — *Bull. Soc. Ped.*, Paris, 1910, p. 33.
332. F. ALLEN and P.M. VESTIGNANI. — Active testicular epithelium in connective tissue surrounding human suprarenal gland. *Anat. Rec.*, 72, 293, 1938.
- 332 bis. BERGSTRAND. — 2 mémoires :
1° *Acta Obst. et Gynec. Scandinav.*, tome 13, p. 336, 1934.
2° *Acta Path. et micobiol.*, t. 10, p. 31-45. Supp. 16, 1933.
333. BELOT. — Syndrome de Virilisme de la femme pubère. Thèse, Paris, 1937.
- 333 bis. BINGEL. — *Deutsche Med. Woch.*, 4, 14 mars 1924.
334. C. BROSTER, L.R. and VINES, H.W.C. — The adrenal cortex, H.K. Lewis and Co, London, 1933.
- 334 bis. BROSTER. — *a) The adrenogenital syndrome. The Lancet*, avril 1934.
BROSTER, L.R. and H.W.V. VINES. — *b) The Adrenal Cortex and intersexuality*, 1938, London.

335. CALDER. — *Procced. Roy. Soc. Edimburg*, p. 47, 1927.
- 335 bis. CAHILL, LOEB et autres (*Surg*, 1936, t. 62, p. 287).
336. CANELO et LISSER. — A case of arrhénoblastoma which simulated Cushing's disease. *Endocrinol.*, tome 24, p. 838 (1939).
337. COOK. — *J. of Pathology.*, 1935, t. 41.
338. COSACESCO, DRAGANESCO, GEORGESCO et DIMISCHIOTU. — *Presse Méd.* 8 (1931).
- 338 bis. DANES. — *Thèse de Lille*, 1929. Syndrome génito-surrénal.
339. DAUTCHAKOFF. — Le devenir du sexe. *Hermann*, édit., 1933.
- 339 bis. DEANESLY. — Adrenal cortex differences in male and female mice. *Proc. Roy. Soc. Med.*, vol. 141, p. 79, 1938.
340. DUNN. — *Endocrinology*. Mars 1938.
341. ESAU. — *Klin. Wochenschr*, 1929.
- 341 bis. FRANK. — *Proc. Soc. Expert. Biol. and Med.*, tome 31, p. 1204, 1934. (2 cas de tumeurs corticales avec hormones femelles dans les urines.)
342. GERSH et GROLLMAN. — The relation of the adrenal cortex the male reproductive system. *Am. J. Physiology.*, tome 126, p. 368, 1939.
- 342 bis. GALLAIS. — *Thèse Paris* 1912.
343. GESCHICKTER. — *Am. J. of Cancer*. Janvier 1935. Etude générale sur les tumeurs surrénales.
- 343 bis. GOORMAGHTIGH. — The cytology of functioning adrenal cortex tumors. *Am. J. of Cancer* 1940, t. 38, p. 32.
- 343 ter. GLYNN. — *Quart J. Med.* 1912, tome 5, p. 157.
- 344 GROLLMAN, A. — The adrenals, Williams and Wilkins C°, Baltimore 1936.
- 344 bis. HUNTER, McMILLAN, BOYD et CAMERON. — Cortical adrenal tumor. *Can. Med. Ass. Journ.* 1931, p. 188.
345. HOCHÉ. — *Thèse Médecine*, Nancy (1929).
- 345 bis. KRABBE. — a) *New-York Med. Journal*, 1921. ; b) *Revue française d'Endocrinologie*, 1924, p. 143.
- 345 ter. JACOBZINER et GORFINKEL. — *Am. J. diseases children* 1936, tome 52, p. 308. Excellent tableau distinctif des diverses variétés de tumeurs masculinisantes.
346. KURZROK, BIRNBERG, LIVINSTON. — *Endocrinology*, t. 24, 1939, p. 347.

347. KAUFMAN. — *Amer. J. of Cancer*, 1939, t. 36, p. 247.
348. KOCHAKIAN. — The excretion and fate of androgens. *Endocrinol.* tome 24, p. 331, 1939.
- 348 bis. KREDIET. — *Arch. f. Gynack* Bd 158, 1934.
- 349 LEBLOND et GARDNER. — Distribution of vitamin C in the adrenal gland of the mouse with reference to the nature of the X zone. *The Anatomical Record*. Vol. 72, n° 1, sept. 1938.
- 349 bis. LESCHER et ROBB-SMITH. — Carcinoma of the adrenal cortex with Cushing's syndrome. *Proceed of Roy. Soc. of Medec.* Londres, fév. 1934, tome 27, n° 4, p. 404.
350. LEYTON, TURNBULL et BRATTON. — *J. of. Path. and Bact.*, t. 34, p. 635, 1931.
351. LÉVY-SIMPSON S. — *Endocrinology* 20, 263, 1936.
352. LÉVY-SIMPSON S. and C.A. JOLL. — *Endocrinology* 22, 595, 1938.
- 353 bis. McCULLAGH. .. *Endocrinology*, t. 24, mars 1939.
353. MEYER. — *Klin, Wochenschr*, 29 novembre 1930. Sur les tumeurs ovariennes et la sexualité.
- 353 bis. MONASCHKIN. — *Zeit. f. Urol.*, tome 20, 1926.
354. NATHANSON, TOWNE, et AUB. — The daily excretion of urinary androgens in normal children. — *Endocrinology*, t. 24, p. 334, 1939.
- 354 bis. NOBÉCOURT. — Syndrome génito-surrénal chez les enfants. *Progress médical* n° 21, 26 mai 1934.
355. NEUMANN. — *Arch. für Gynækol*, 1936, t. 160, p. 481. (Etude générale importante sur le syndrome génito-surrénal, 3 cas.)
356. ROTTINO. — *New-York pathological Society dans Arch. of. Path.* Juin 1938, p. 928.
357. REILLY, LISSER, HILMAN. — *Endocrinology*, t. 24, p. 91 (1939)).
358. REIS et SAPHIR. — *Am. J. Obst. and Gynack.*, tome 35, p. 954, 1938.
- 358 bis. SCHILLER. a) *Arch. für-Gynæk*, tome 160, p. 344, 1935-1936 ;
b) *Arch. of Path.*, juin 1938. (Discussion du cas Rottino à la New-York pathological Society.)
359. SELLHEIM. — *Beitr. Geburtsh* 1 (1898).
360. SHEPARDSON et SHAPIRO. — The diabetes of bearded woman. *Endocrinol.*, tome 24, p. 237, 1939.
- 360 bis. STEINACH et KUNN. — *Arch. f. dies ges. Physiol.*, 227. p. 226, 1931

361. WALTERS et KEPLER. — *Ann. Surg.*, tome 107, p. 881, 1938 (7 cas de tumeurs du cortex)).
362. WILKINS, FLEISCHMANN, HOWARD. — *Endocrinology*, mars 1940, p. 385.
363. YOUNG. — Genital abnormalities, hermaphroditism, related adrenal diseases. Monographie d'ordre anatomo-clinique et chirurgical, très documentée, 650 pages, 379 figures. *Baillière*, Londres, 1937.
- 363 bis. WHITEHEAD. — *J. Anat.*, vol. 67, p. 387.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9

LIVRE I

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL DE QUELQUES DONNÉES ESSENTIELLES SUR LES DIVERSES VARIÉTÉS DES TUMEURS DU TESTICULE	13
Epithélioma séminifère	14
Adénome séminifère	17
Embryomes	20

DEUXIÈME PARTIE

NOTES CRITIQUES SUR LES DIVERGENCES OU ERREURS D'INTERPRÉTATION DANS L'HISTOGÉNÈSE ET LA CLASSIFICATION DES TUMEURS.

I. Classification générale :	
a) Travaux français	43
b) Travaux étrangers	44
II. Origine et diagnostic de l'épithélioma séminifère	46
III. Embryomes	46

LIVRE II

TUMEURS DE LA GLANDE INTERSTITIELLE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LES ANIMAUX	49
---	----

CHAPITRE I. — Enumération et fréquence.

I. Chez l'homme	49
a) Adultes	49
b) Enfants	51
II. Chez les animaux	53

CHAPITRE II.

I. Histopathologie générale	59
II. Cytologie	64
CHAPITRE III. — Signification de la glande interstitielle et sa place dans la classification des tissus.	
I. Morphologie générale épithéliale	66
II. Dédifférenciation	68
III. Métaplasie interstitielle du tissu séminifère	68
CHAPITRE IV. — Cas mixtes	73
CHAPITRE V. — Nature endocrine de l'interstitielle et de ses tumeurs	75
CHAPITRE VI. — Les surrénales accessoires	79
CHAPITRE VII. — Les cellules sympathicotropes	88

LIVRE III

LES HYPERPLASIES DE LA GLANDE INTERSTITIELLE	93 à 103
--	----------

LIVRE IV

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES TUMEURS DE L'INTERSTITIELLE	103
CHAPITRE I. — Action des rayons X, en particulier chez le rat	102
CHAPITRE II. — Action des carbures cancérigènes : Tumeur bénigne produite chez un rat par le dibenzanthracène	109
CHAPITRE III. — Production chez le rat d'une tumeur maligne de la glande interstitielle après injection de léprome humain	120
CONCLUSIONS LIVRE IV	128

LIVRE V

COMPARAISON DES DIVERSES VARIÉTÉS DE TUMEURS ENDOCRINES MÂLES OU MASCULINISANTES, LES SYNERGIES DU CORTÈX SURRÉNAL ET DE L'INTERSTITIELLE	131
1) Hormones mâles	131
2) Variétés de tumeurs masculinisantes	133
1° Ovaire. — a) Les arrhénoblastomes.	
b) Les tumeurs du corps jaune.	
2° Hyperplasies et tumeurs primitives du thymus	136
3° Syndrome de Cushing	136

Tumeurs masculinisantes chez les animaux	137
3) Cortex surrénal	137
A) Tumeurs virilisantes	139
1) Type congénital.	
2) Type juvénile.	
3) Type adulte.	
B) Tumeurs féminisantes	141
C) Tumeurs dépourvues d'action endocrine sur l'appareil génital	142
D) Recherche des hormones mâles dans les tumeurs surrénales avec virilisme	142
E) Données de la thérapeutique	142
F) Interprétation du syndrome génito-surrénal	143
4) Homologies et actions synergiques du cortex et de l'interstitielle	147
5) Réactions synergiques entre le cortex, l'hypophyse, l'ovaire et le thymus	150

LIVRE VI

CONCLUSIONS	151
BIBLIOGRAPHIE	155

Imprimerie Julien RECHT
23. Rue Bichat — Paris X^e
